

Analiza Problemu Decyzyjnego

Calquence[®] (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
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 18 sierpnia 2025 r.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	22
1 Cel opracowania.....	23
2 Opis problemu zdrowotnego.....	23
2.1 Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)	23
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	24
2.3 Obraz kliniczny.....	25
2.4 Rozpoznanie	27
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	29
2.6 Epidemiologia	32
2.7 Leczenie I linii CLL	33
2.7.1 Kryteria rozpoczęcia leczenia wg iwCLL.....	33
2.7.2 Ogólne zasady prowadzenia I linii leczenia CLL	35
2.7.3 Wytyczne kliniczne dotyczące I linii leczenia CLL.....	38
2.7.4 Finansowanie I linii leczenia CLL w Polsce	54
2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	60
2.9 Wpływ choroby na jakość życia	66
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	67
3 Wybór populacji docelowej.....	69
4 Liczebność populacji docelowej	71
5 Opis ocenianej interwencji – Calquence (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu.....	75
5.1 Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego	76
5.2 Obecny sposób finansowania	85
6 Rekomendacji agencji HTA	86
6.1 Rekomendacje AOTMiT	86
6.2 Rekomendacje zagraniczne	86
7 Dobór komparatorów.....	89
8 Wybór punktów końcowych.....	96

9	Zakres analiz	99
9.1	Analiza kliniczna	99
9.2	Analiza ekonomiczna	101
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	102
10	Załączniki	104
10.1	Źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	104
10.2	Opis komparatora	107
10.2.1	Skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem	107
10.2.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	118
10.2.2	Skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem	119
10.2.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	130
10.2.3	Skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem	131
10.2.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora	143
10.2.4	Akalabrutynib w monoterapii	144
10.2.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora	152
10.2.5	Ibrutynib w monoterapii	153
10.2.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora	163
10.2.6	Zanubrutynib w monoterapii	165
10.2.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora	171
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu CLL	173
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	182
10.5	Wnioskowany program lekowy	191
	Wkład autorów w opracowanie raportu	202
	Spis Tabel	203
	Spis Wykresów	205
	Piśmiennictwo	206

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>)
CHB	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>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 Espanol ~ de Leucemia Linfocítica Crónica</i>
GGN	Górna Granica Normy
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HCL	Białaczka włochatokomórkowa (z ang. <i>Hairy Cell Leukemia</i>)
HDMP	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
<i>IgHV</i>	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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ZUS

Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 (produkt leczniczy Calquence®) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (tj. we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym) w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa to choroba nowotworowa dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej 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 patogeniezie 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 2022 r. wynosiła 2 473 osób, natomiast śmiertelność 1 111 osób. Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w 2022 r. wynosiła około 1 731 osób. Standaryzowane wg wieku współczynniki zachorowalności i umieralności na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 w 2022 r. wynosiły odpowiednio 6,72 i 3,21 względem standardowej populacji Europy.

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 naczynioruchowy. Najczęstszym zajęтым narządem pozalimfatycznym jest skóra, choroba może objąć także nerki. CLL może doprowadzić do powiększenia każdego obszaru tkanki

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 Raii 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. CLL może również przebiegać od początku agresywnie i w krótkim czasie (2-3 lat) doprowadzić do zgonu. U 2-3% pacjentów obserwuje się transformację przewlekłej białaczki limfocytowej w bardziej agresywnego chłoniaka – zespół Richtera. Wśród czynników rokowniczych uwzględnia się: typ nacieczenia szpiku, poziom leukocytozy, LDT oraz poziom markerów surowiczych, cytogenetycznych i molekularnych.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Praktyka kliniczna i niezaspokojone potrzeby zdrowotne

Celem leczenia CLL jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi, co pozwala na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) oraz całkowitego przeżycia (OS, z ang. *overall survival*), przy możliwie jak najmniejszej toksyczności, a także poprawa jakości życia (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*).

Decyzja o wyborze sposobu leczenia zależy od wieku chorego i jego stanu ogólnej sprawności, chorób współistniejących i stosowanych z ich powodu leków (z uwagi na interakcje), obecności del(17p) lub mutacji genu *TP53*, mutacji *IgHV*, przebytego leczenia i jakości odpowiedzi na nie, dostępności leków i ich profilu toksyczności, preferencji pacjenta (leczenie dostępne codziennie do wystąpienia progresji choroby vs określona liczba cykli leczenia z szansą na okres remisji bez niego) oraz przewidywanego przestrzegania zaleceń terapeutycznych (Robak 2024).

W leczeniu CLL stosuje się: inhibitory przekazywania sygnału przez receptor limfocyту B, do których zalicza się kowalენტne inhibitory BTK: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib oraz inhibitory izoformy δ kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K δ , z ang. *phosphoinositide 3-kinase δ*) – idelalizyb i umbralizyb; antagonistę BCL2 – stosowany doustnie wenetoklaks; chemioterapię i immunochemioterapię – chlorambucyl, fludarabina, bendamustyna; przeciwciała monoklonalne anty-CD20, np. obinutuzumab; immunoterapię komórkową – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); terapie z wykorzystaniem limfocytów T z ekspresją chimerycznych

receptorów antygenowych (CART, z ang. *chimeric antigen receptor-T cells*).

Spośród nich, obecnie dostępne w Polsce opcje leczenia chorych na CLL w I linii obejmują trzy strategie: 1) terapie celowane stosowane w sposób ciągły (z ang. *treat-to-progression*; ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib); 2) schematy skojarzone bez chemioterapii, gdzie leczenie jest ograniczone w czasie (z ang. *fixed-duration*; wenetoklaks z obinutuzumabem i ibrutynib z wenetoklaksem); lub 3) ograniczoną w czasie chemioimmunoterapię z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 (*PTHIT-PALG-CLL 2025*).

Schematy chemoimmunoterapii (tj. FCR [fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab] czy BR [bendamustyna, rytuksymab]) wymagają dożylnego podawania i prowadzą do długotrwałej immunosupresji, mielosupresji, ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu pierwotnego lub nowotworu mieloidalnego oraz wykazują niższą skuteczność u pacjentów z niemutowanym genem *IgHV* (Brown 2025). **Chociaż w przeszłości chemioterapia skojarzona z immunoterapią była powszechnie stosowana jako leczenie I linii i w przypadku nawrotów, obecnie preferowaną formą leczenia pierwszoliniowego są terapie oparte na inhibitorach BTK, takich jak m.in. akalabrutynib.** Znalazło to odzwierciedlenie w aktualnie obowiązującym programie lekowym „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (B.79), gdzie w I linii leczenia CLL, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mutTP53) oraz lub status mutacji *IgHV* finansowaniem objęte są nie tylko obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, ale również wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem oraz akalabrutynib i zanubrutynib w monoterapii. Ponadto w populacji

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV* finansowana jest monoterapia ibrutynibem. Leki objęte finansowaniem stosowane są w różny sposób. Spośród nich szczególnie należy wyróżnić terapię ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem, która podobnie jak oceniane skojarzenie jest schematem, gdzie leczenie jest ograniczone w czasie i w skład którego wchodzi inhibitor BTK. Innymi schematami stosowanymi przez ograniczony czas są skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem (tj. schemat bez udziału chemioterapii) i skojarzenie obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (tj. chemioimmunoterapią). Pozostałe terapie (akalabrutynib, ibrutynib i zanabrutynib) stosowane są w sposób ciągły.

Szacuje się, że w Polsce ponad 90% wydatków na refundację świadczeń w ramach programu lekowego *Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)* (B.79) dotyczy substancji czynnych, jednak najniższe wydatki wiążą się ze schematami terapii ograniczonymi czasowo, natomiast najwyższe – z leczeniem prowadzonym w sposób ciągły. Z perspektywy systemu ochrony zdrowia terapie czasowo ograniczone pozwalają na znaczną optymalizację wykorzystania zasobów medycznych, ponieważ skrócenie okresu leczenia zmniejsza liczbę wizyt kontrolnych, hospitalizacji i badań, odciążając lekarzy i placówki medyczne. Skrócenie czasu terapii przyczynia się również do zmniejszenia obciążenia organizm pacjenta, prowadzi do zmniejszenia liczby działań niepożądanych oraz szybszego powrotu do codziennego życia. Pacjenci, często obarczeni współchorobowością, nie są związani z długotrwałą terapią i mogą skupić się na leczeniu chorób współistniejących. Stosowanie schematów o ograniczonym czasie leczenia umożliwia osiągnięcie głębokiej remisji, co prowadzi do długotrwałej

stabilizacji stanu zdrowia i skutecznie opóźnia konieczność wdrożenia terapii kolejnych linii. Przewidywany dalszy wzrost liczby pacjentów wymagających leczenia CLL w nadchodzących latach doprowadzi do zwiększenia kosztów leczenia i może stanowić istotne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia. W tym kontekście ważną rolę w kontroli wydatków mogą odegrać terapie o ograniczonym czasie trwania.

W związku z powyższym istnieje potrzeba objęcia refundacją w I linii leczenia CLL innych schematów leczenia o ustalonym czasie trwania, które mogą wydłużyć przeżycie wolne od progresji choroby w tak zróżnicowanej populacji pacjentów, a jednocześnie charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, w tym zmniejszonym ryzykiem zdarzeń sercowych i zespołu rozpadu guza. Odpowiedzią na tą niezaspokojoną potrzebę kliniczną jest objęcie refundacją skojarzenia akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab. Schemat ten był oceniany w badaniu *AMPLIFY*, w którym wykazano, że w porównaniu z chemioimmunoterapią z wyboru badacza istotnie opóźnił progresję choroby i poprawiał przeżycie, nie powodując przy tym istotnych zmian w przewidywalnym i możliwym do opanowania profilu bezpieczeństwa leków wchodzących w skład schematu.

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

zahamowania czynności enzymatycznej tej kinazy i zahamowaniu szlaku sygnałowego BCR, kluczowego dla patogenezy przewlekłej białaczki limfocytowej. Akalabrutynib, jako inhibitor BTK drugiej generacji został zaprojektowany go tak, by był bardziej selektywny względem BTK niż inhibitor pierwszej generacji, co przekłada się na lepszy profil bezpieczeństwa i mniejszą liczbę działań niepożądanych. Ze względu na większą selektywność wobec BTK, zastosowanie akalabrutynibu wiąże się z niższym ryzykiem działań niepożądanych sercowo-naczyniowych, takich jak np. migotanie przedsionków i nadciśnienie.

W USA akalabrutynib jest zarejestrowany już od 2017 r., a dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej lek ten uzyskał w 23 lipca 2020 r. we wskazaniu do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL), wcześniej nie leczonych, lub którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. 25 kwietnia 2025 r. komitet *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) przy EMA wydał pozytywną rekomendację dla rozszerzenia wskazań rejestracyjnych dla leku Calquence o stosowanie w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Rozszerzenie to zostało zatwierdzone decyzją Komisji Europejskiej z dnia 2 czerwca 2025 r.

Pomimo krótkiego okresu od dopuszczenia skojarzenia akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab do obrotu przez organy rejestracyjne terapia ta jest już rekomendowana jako standard postępowania w I linii leczenia CLL:

- Eksperci z amerykańskiej organizacji NCCN w swoich wytycznych (wersja 3.2025) wskazują, że terapia skojarzona akalabrutynib + wenetoklaks ±

obinutuzumab jest zalecana jako jedna z opcji preferowanych zarówno dla pacjentów bez delecji 17p ani mutacji *TP53*, jak i z obecnością tych zmian molekularnych, uzasadniając to faktem, że w badaniu *AMPLIFY* leczenie ograniczone w czasie przy użyciu akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem ± obinutuzumabem doprowadziło do istotnie wyższego odsetka odpowiedzi ($p < 0,0001$) oraz statystycznie istotnej poprawy przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z wybraną przez badacza chemioimmunoterapią – FCR lub BR ($p=0,0038$ dla skojarzenia akalabrutynibu z wenetoklaksem vs. FCR/BR; $p < 0,0001$ dla akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem ± obinutuzumabem vs. FCR/BR) (*NCCN 3.2025*).

- W wytycznych opracowanych przez *Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CL* zaznaczono, że w grudniu 2024 r., podczas konferencji ASH, przedstawiono etapowe wyniki badania *AMPLIFY* (mediana obserwacji: 40,8 miesiąca), w których wykazano istotnie dłuższy PFS u leczonych skojarzeniem akalabrutynibu z wenetoklaksem ± obinutuzumabem w porównaniu z FCR/BR pacjentów *fit*, także w podgrupie z niekorzystnym profilem IgHV (*PTHIT-PALG-CLL 2025*).
- Wytyczne *Lymphoma Research Foundation* z 2024 r. oparte na konsensusie ekspertów wskazują, że w leczeniu I linii CLL rekomendowane są terapie celowane, takie jak: wenetoklaks + obinutuzumab, akalabrutynib z/bez obinutuzumabu, zanubrutynib, jednak nie można

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

wskazać jednej standardowej terapii początkowej. W dokumencie zaznaczono ponadto, że w momencie tworzenia wytycznych oczekiwane są wyniki badania *AMPLIFY*, w związku z czym skojarzenie akalabrutynibu z wenetoklaksem może wkrótce stać się atrakcyjną opcją dla pacjentów, którzy: preferują terapię ograniczoną czasowo, wolą leczenie doustne, a ich stan kliniczny i stosowane leki współistniejące czynią ich odpowiednimi kandydatami do terapii opartej na BTKi (*LRF 2024*).

Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu 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*, z kryteriami tożsamymi dla populacji objętej leczeniem m.in. ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego muszą zostać spełnione wszystkie kryteria ogólne:

- 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 w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

Dodatkowo w przypadku kwalifikacji do skojarzenia akalabrutynibu z wenetoklaksem muszą być spełnione kryteria szczegółowe:

- 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;
- 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.

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

Wspominane kryteria są zatem identyczne jak w przypadku innego, analogicznego skojarzenia inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2, objętego refundacją w polskich warunkach w ramach programu lekowego, czyli skojarzenia ibrutynibu z wenetoklaxem.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

W rozważanej populacji refundacyjnej tj. pacjentów bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mutTP53) oraz lub status mutacji *IgHV* w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego finansowaniem objęte są obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, wenetoklaxem w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaxem oraz akalabrutynib i zanubrutynib w monoterapii. Ponadto w populacji pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mutTP53) lub niezmutowanym statusem *IgHV* finansowana jest monoterapia ibrutynibem.

Leki objęte finansowaniem w ramach obowiązującego programu lekowego stosowane są w różny sposób. Spośród nich szczególnie należy wyróżnić:

- **skojarzenie inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (leczenie ograniczone w czasie) – ibrutynib + wenetoklaks (IBR+VEN)**
- **skojarzenie inhibitora białka antyapoptotycznego Bcl-2 z przeciwciałem anti-CD20 (leczenie ograniczone w czasie) – wenetoklaks + obinutuzumab (VEN+OBI)**
- **skojarzenie przeciwciała anti-CD20 z chemioterapią (leczenie ograniczone w czasie) – obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB)**
- **inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona w monoterapii (stosowane w sposób ciągły) – akalabrutynib (AKA), ibrutynib (IBR), zanabrutynib (ZAN).**

Wszystkie grupy leków wchodzące w skład ocenianych schematów AKA+WEN oraz AKA+WEN+OBI są już zatem objęte refundacją w ramach programu lekowego, podobnie jak analogiczne skojarzenie inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2, czyli ibrutynib z wenetoklaxem (w ogólnej populacji bez względu na stan ogólny lub markery genetyczne).

Warto zaznaczyć, że w populacjach refundacyjnych dla tych terapii występują ograniczenia (definiowane kryteriami szczegółowymi dla poszczególnych terapii) związane ze kondycją zdrowotną chorych – leczenie zanubrutynibem w monoterapii i obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem refundowane jest w ograniczonej stanem pacjenta populacji, natomiast terapia skojarzona wenetoklaxem z obinutuzumabem oraz ibrutynibem z wenetoklaxem, niezależnie od stanu klinicznego pacjenta (warunkowanego przez wiek i/lub obecność schorzeń współistniejących). Terapia skojarzona

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaxem lub z wenetoklaxem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 dostawnej 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.

Analizując powyższe widocznym jest, że w wytycznych rekomenduje się stosowanie:

- w populacji pacjentów bez delekcji 17p / mutacji *TP53*, niezależnie od statusu *IgHV* skojarzeń akalabrutynib + wenetoklaks \pm obinutuzumab, ibrutynib + wenetoklaks, wenetoklaks + obinutuzumab, akalabrutynib \pm obinutuzumab

lub monoterapii ibrutynibem lub zanubrutynibem (NCCN 3.2025);

- w populacji pacjentów bez delekcji 17p / mutacji *TP53* i zmienionym statusem *IgHV* skojarzeń ibrutynib + wenetoklaks, wenetoklaks + obinutuzumab lub monoterapii akalabrutynibem, ibrutynibem lub zanubrutynibem (PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024) lub terapię w schemacie FCR (NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024), skojarzenie bendamustyna + rytuksymab (GELLC 2025, DGHO 2024) lub obinutuzumab + chlorambucyl (GELLC 2025, DGHO 2024);
- w populacji pacjentów bez delekcji 17p / mutacji *TP53* i z niezmienionym statusem *IgHV* skojarzeń ibrutynib + wenetoklaks, ibrutynib + wenetoklaks, wenetoklaks + obinutuzumab (PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024), akalabrutynib \pm obinutuzumab (DGHO 2024), monoterapii akalabrutynibem (PTHIT-PALG-CLL 2025, Puła 2024, GELLC 2025, DGHO 2024), ibrutynibem lub zanubrutynibem (PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024) lub terapię w schemacie FCR, skojarzenie bendamustyna + rytuksymab lub obinutuzumab + chlorambucyl (DGHO 2024);
- w populacji pacjentów z delecją 17p / mutacją *TP53* skojarzeń akalabrutynib + wenetoklaks \pm obinutuzumab (NCCN 3.2025), ibrutynib + wenetoklaks (NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024), wenetoklaks + obinutuzumab (NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024), akalabrutynib \pm obinutuzumab (NCCN 3.2025),

monoterapii akalabrutynibem (*PTHIT-PALG-CLL 2025, Puła 2024, GELLC 2025, DGHO 2024*), ibrutynibem, zanubrutynibem (*PTHIT-PALG-CLL 2025, NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024, ESMO 2024, DGHO 2024*) lub wenetoklaksem (*DGHO 2024, ESMO 2024*).

Rozpatrując powyższe zalecenia w kontekście rzeczywistej praktyki polskiej tj. dostępu pacjentów do opcji refundowanych należy przyjąć, że właściwe komparatory dla akalabrutynibu stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu stanowią będą leki udostępniane już w programie lekowym:

- **skojarzenie ibrutynib + wenetoklaks (IBR+WEN), które należy wskazać jako komparator główny**, ponieważ podobnie jak wnioskowana interwencja stanowi schemat terapii, gdzie leczenie jest ograniczone w czasie i w skład którego wchodzi skojarzenie inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2, a który jest finansowany w całej wnioskowanej dla ocenianej interwencji populacji oraz jest schematem wskazywanym jako preferowana opcja leczenia w odnalezionych wytycznych klinicznych;
- **skojarzenie wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI), które należy wskazać jako komparator dodatkowy**, który jest finansowany w całej wnioskowanej dla ocenianej interwencji populacji oraz jest schematem wskazywanym jako opcja leczenia w odnalezionych wytycznych klinicznych, oraz podobnie jak oceniana interwencja AKA+WEN+OBI obejmuje skojarzenie inhibitora białka antyapoptotycznego Bcl-2 z przeciwciałem anti-CD20;
- **skojarzenie obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB), które należy wskazać jako komparator dodatkowy**, w zakresie populacji objętej refundacją tj. pacjentów *unfit* spełniających następujące kryteria: 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, w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje gdyż stanowi odmienne postępowanie – skojarzenie przeciwciała anti-CD20 z chemioterapią;
- **akalabrutynib stosowany w monoterapii (AKA), który należy wskazać jako komparator dodatkowy**, który jest finansowany w całej wnioskowanej dla ocenianej interwencji populacji – w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje gdyż stanowi odmienne postępowanie – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona w monoterapii stosowany w sposób ciągły;
- **ibrutynib stosowany w monoterapii (IBR), który należy wskazać jako komparator dodatkowy** w zakresie populacji objętej refundacją tj. pacjentów z *del17p* / *mutTP53* lub niezmutowanym statusem *IgHV* – w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje gdyż stanowi odmienne postępowanie – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona w monoterapii stosowany w sposób ciągły;

- **zanabrutynib stosowany w monoterapii (ZAN), który należy wskazać jako komparator dodatkowy** w zakresie populacji objętej refundacją tj. pacjentów *unfit*, 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 – w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje gdyż stanowi odmienne postępowanie – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona w monoterapii stosowany w sposób ciągły.

Dodatkowo, celem oceny możliwości stworzenia szerokiej sieci porównania pośredniego (ze względu na mnogość komparatorów) należy umożliwić także włączenie badań obejmujących schematy chemioterapii i immunochemioterapii, jak FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), FC (fludarabina, cyklofosfamid), B+R (bendamustyna, rytuksymab), CHB+R (chlorambucyl + rytuksymab) oraz CHB (chlorambucyl).

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 6.45 (*Higgins 2024*).

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)
 - obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL)
 - brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*) –**

- akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem (AKA+WEN)
- akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu (AKA+WEN±OBI)
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - ibrutynib + wenetoklaks (IBR+WEN) [komparator główny]
 - wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI) [komparator dodatkowy]
 - obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB) [komparator dodatkowy]
 - akalabrutynib (AKA) [komparator dodatkowy]
 - ibrutynib (IBR) [komparator dodatkowy]
 - zanabrutynib (ZAN) [komparator dodatkowy]
 - w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – 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 design*):**
 - AKA+WEN±OBI – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) opublikowane w formie

pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych oraz korygowane porównania pośrednie opublikowane w formie pełnotekstowej

- porównanie pośrednie/metaanaliza sieciowa – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, opublikowane 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® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu 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® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu 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 bezpośrednio 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® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Calquence® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Calquence® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu. 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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

**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 (produkt leczniczy Calquence®) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (tj. we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym) w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

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

Przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) to choroba nowotworowa dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach (*PTHIT-PALG-CLL 2025, Robak 2024*).

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 2025*).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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 (Robak 2024).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia CLL nie jest do końca poznana. Wiadomo, że aż 99% komórek nowotworowych znajduje się w fazie G0/G1 cyklu komórkowego, co wiąże się z ich wydłużonym czasem przeżycia – głównie na skutek zahamowania procesów prowadzących do ich zaprogramowanej śmierci (apoptozy). Przyjmuje się, że komórki białaczkowe dzielą się głównie w węzłach chłonnych, a w mniejszym stopniu w szpiku kostnym. Istotne znaczenie w rozwoju CLL przypisuje się długotrwałej aktywacji receptora limfocyty B (BCR, z ang. *B-cell receptor*), co uruchamia liczne szlaki sygnałowe sprzyjające przetrwaniu i/lub namnażaniu się komórek. Nie wiadomo jednak, czy ta aktywacja ma charakter samoistny (wynikający z mutacji receptora), czy też jest wywoływana przez nieznane dotąd antygeny pochodzenia wewnętrznego lub zewnętrznego (PTOK 2020). Ocenia się jednak, że czynniki środowiskowe lub zawodowe nie zwiększają ryzyka zachorowania (Robak 2024). CLL może mieć także podłoże dziedziczne – ryzyko zachorowania u krewnych pierwszego stopnia jest od 2,5 do 8,5 razy wyższe niż u osób bez rodzinnej historii choroby (PTOK 2020). W drugim pokoleniu choroba występuje zwykle 10–20 lat wcześniej (Robak 2024).

Patogeneza CLL jest złożona i nadal nie do końca poznana. W wyniku stymulacji antygenowej, czynników środowiskowych oraz zmian genetycznych dochodzi do powstania klonu komórek B, czyli monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej (MBL, z ang. *monoclonal B cell lymphocytosis*), która częściej występuje wraz z wiekiem. Tylko w nielicznych przypadkach MBL przekształca się w CLL lub SLL (Robak 2024). Początek białaczki często wiąże się z utratą lub dodatkową obecnością fragmentów chromosomów – na przykład delecją regionu 13q lub trisomią chromosomu 12. Delecja 13q (del(13q)) jest najczęściej występującą zmianą chromosomową, obserwowaną w około 55% wszystkich przypadków CLL. Izolowana delecja regionu 13q14 zazwyczaj wskazuje na mniej agresywną postać choroby. Trisomia chromosomu 12 występuje u 10–20% pacjentów z CLL i wiąże się z pośrednim rokowaniem, a geny zaangażowane w patogenezę CLL z trisomią 12 pozostają w dużej mierze nieznane (Hallek 2025). Dalszy rozwój choroby (tzw. ewolucja klonalna) związany jest z nabywaniem kolejnych mutacji genetycznych. W trakcie leczenia dochodzi do selekcji bardziej agresywnych klonów komórek nowotworowych, które często niosą dodatkowe, niekorzystne zmiany genetyczne – takie jak delecja 11q lub 17p – i wykazują oporność na terapię (Hallek 2025, Robak 2024). Delecje długiego ramienia chromosomu 11 (del(11q)) można znaleźć u około 25% pacjentów z zaawansowanym stadium choroby i bez wcześniejszego leczenia oraz u 10% pacjentów

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

we wczesnym stadium. Zmiany te często obejmują region 11q23, w którym znajduje się gen ATM, kodujący kinazę ATM odpowiedzialną za odpowiedź na uszkodzenia DNA. Pacjenci z klonem del(11q) zazwyczaj mają rozległe powiększenie węzłów chłonnych, szybki przebieg choroby i skrócony czas przeżycia. Delecje krótkiego ramienia chromosomu 17 (del(17p)) występują u 5-8% pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią. Delecje te prawie zawsze obejmują region 17p13, gdzie znajduje się gen supresorowy nowotworów *TP53*. U pacjentów z CLL, u których obecny jest klon z del(17p), obserwuje się wyraźną oporność na chemioterapie działające genotoksycznie. Mutacje genu *TP53* występują u 4-37% chorych na CLL i są związane z gorszym rokowaniem. Wśród przypadków z potwierdzoną delecją 17p, większość wykazuje również mutacje w pozostałym allelu *TP53* (ponad 80%). W przypadkach bez del(17p) mutacje *TP53* występują znacznie rzadziej, ale mają podobnie negatywny wpływ na odpowiedź na leczenie i ogólne przeżycie (Hallek 2025).

Jednym z kluczowych mechanizmów wspierających przeżycie i rozmnażanie komórek CLL jest nieustanna aktywacja szlaku sygnałowego BCR. W przypadku typu CLL, którego komórki pochodzą z limfocytów przedzarodkowych (limfocytów CD5+, które nie przeszły przez centra rozmnażania w guzłach chłonnych), nie dochodzi do mutacji fragmentu zmiennego genu immunoglobulinowego (*IgHV* – tzw. typ niezmutowany, występujący w 30-50% przypadków), co wiąże się z gorszym rokowaniem. Z kolei drugi typ CLL, mający lepsze rokowanie (występuje u 50-70% pacjentów), wywodzi się z limfocytów, które przeszły przez ośrodki rozmnażania i posiadają zmutowany gen *IgHV* (Robak 2024).

Typową cechą CLL jest stopniowe nagromadzenie komórek nowotworowych w tkankach limfatycznych, krwi i szpiku, co wynika głównie z zaburzeń w procesie apoptozy. Nacieki w szpiku kostnym mogą prowadzić do niedoborów krwinek (cytopenii). Dodatkowo komórki CLL wpływają negatywnie na układ odpornościowy, zwiększając ryzyko zakażeń, sprzyjając rozwojowi innych nowotworów oraz powodując powikłania autoimmunologiczne. Dzieje się tak między innymi wskutek nieprawidłowej funkcji limfocytów T, które stymulują zdrowe komórki B do produkcji autoprzeciwciał atakujących własne krwinki (Robak 2024).

2.3 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny CLL może różnić się w zależności od pacjenta, przy czym u ponad połowy chorych w momencie rozpoznania nie występują żadne objawy. Chorobę podejrzewa się często na podstawie nieprawidłowej liczby limfocytów stwierdzonej w rutynowym badaniu morfologii krwi obwodowej. Najczęstsze

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

objawy zgłaszane przez pacjentów oraz stwierdzone podczas badania lekarskiego przedstawiono w poniższej tabeli (Robak 2024).

Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzone u chorych z rozpoznaniem CLL (Robak 2024).

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

[^] objawy związane z powiększeniem śledziony;

[#] np. pierścienia Waldeyera, migdałków;

* np. skóry.

Wśród pacjentów z CLL 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 2024). U niektórych pacjentów obserwuje się osłabienie, bledność skóry oraz skłonność do krwawień (PTOK 2020). Naciek śledziony i szpiku kostnego przez nowotworowe komórki B prowadzi do splenomegalii oraz zwiększenia komórkowości szpiku. Powiększona śledziona powoduje wzmożone wychwytywanie (sekwestrację) krwinek czerwonych i płytek krwi, co skutkuje anemią i małopłytkowością poprzez obniżenie ich liczby we krwi. Objawy niedokrwistości to m.in. zmęczenie i duszność, natomiast u pacjentów z małopłytkowością łatwo dochodzi do krwawień, siniaków, a podczas badania fizykalnego mogą być widoczne wybroczyny. Brak sprawnie działających komórek B upośledza zdolność organizmu do wytwarzania przeciwciał, co prowadzi do hipogammaglobulinemii i w konsekwencji zwiększonego ryzyka infekcji (Mukkamalla 2023).

Istotny element badania fizykalnego stanowi badanie skóry, ponieważ nowotwory skóry są stosunkowo częstym powikłaniem CLL, a skóra jest najczęściej zajęta przez chorobę tkanką pozalimfatyczną u pacjentów z CLL. Zmiany skórne w przebiegu białaczki (*leukemia cutis*) najczęściej dotyczą twarzy i mogą

Calquence® (akalabrutynib)

skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

przyjmować postać grudek, plam, blaszek, owrzodzeń, pęcherzy lub guzków. W celu potwierdzenia rozpoznania CLL przydatne może być wykonanie biopsji skóry. Nieswoiste wtórne zmiany skórne mogą wynikać z krwawień, zapaleń naczyń (*vasculitis*) lub infekcji. U niektórych pacjentów obserwuje się również nadmierne reakcje na ukąszenia owadów (*Mukkamalla 2023*).

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 (*Robak 2024*).

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:

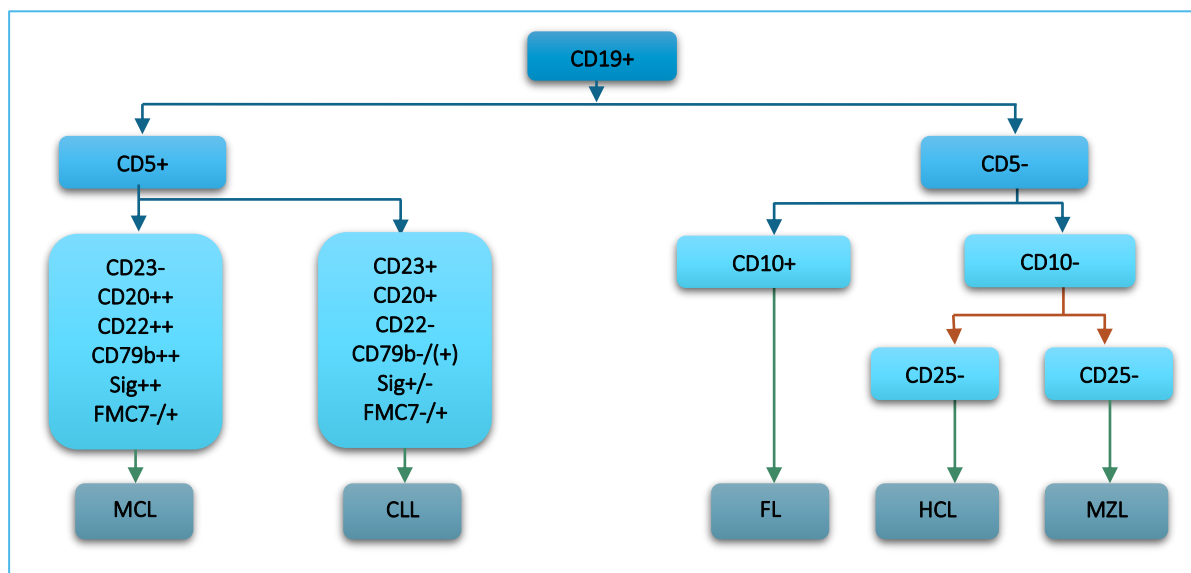
1. Limfocytoza krwi obwodowej $\geq 5000/\mu\text{l}$ z przeważającą populacją morfologicznie dojrzałych, małych limfocytów B o klonalnym charakterze utrzymująca się ≥ 3 miesięcy.
2. Potwierdzenie klonalności łańcuchów lekkich oraz charakterystycznego immunofenotypu krążących limfocytów B w cytometrii przepływowej krwi obwodowej (*PTOK 2020, Robak 2024, PTHiT-PALG-CLL 2025*).

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. 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 (*PTHiT-PALG-CLL 2025*).

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-komórkowego 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 (*PTHIT-PALG-CLL 2025*). Schemat poniżej przedstawia cytometryczną diagnostykę różnicową CLL z białaczkowymi postaciami innych chłoniaków B-komórkowych.

Wykres 1. Schemat rozpoznania różnicowego przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie immunofenotypu komórek nowotworowych (*PTHIT-PALG-CLL 2025*).



CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. *chronic lymphocytic leukemia*); **FL** – chłoniak grudkowy (z ang. *follicular lymphoma*); **HCL** – białaczka włochatokomórkowa (z ang. *hairy cell leukemia*); **MCL** – chłoniak z komórek płaszczka (z ang. *mantle cell lymphoma*), **MZL** – chłoniak strefy brzeżnej (z ang. *marginal zone lymphoma*).

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 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 2025*). W tabeli poniżej podsumowano badania użyteczne w diagnostyce CLL wraz z możliwymi wynikami (*Robak 2024*).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL (Robak 2024).

Badanie	Wynik
Morfologia krwi obwodowej	<ul style="list-style-type: none"> ▪ limfocytoza > 5000/μl z przeważającymi małymi, dojrzałymi morfologicznie limfocytami i charakterystycznymi jądrami uszkodzonych limfocytów – tzw. cienie Gumprechta ▪ niedokrwiłość 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

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* (Robak 2024).

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 2024).

Calquence® (akalabrutynib)

o skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Wśród **czynników rokowniczych** uwzględnia się: rodzaj nacieku szpiku, poziom leukocytozy, czas podwojenia liczby limfocytów oraz poziomy markerów surowiczych, cytogenetycznych i molekularnych (Robak 2024). Do najważniejszych czynników prognostycznych w CLL, których oznaczenie przed rozpoczęciem terapii jest zalecane w wytycznych międzynarodowych (European Society for Medical Oncology [ESMO], National Cancer Center Network [NCCN], International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia [iw-CLL]), należą kluczowe parametry ryzyka cytogenetycznego i molekularnego, a mianowicie zaburzenia genu *TP53* (del17p obejmujące locus genu *TP53* oraz mutacje tego genu) i status mutacji genu *IgHV*. Zarówno zaburzenia genu *TP53*, jak i status mutacji genu *IgHV* mają jednocześnie znaczenie prognostyczne i predykcyjne, odgrywając istotną rolę przy wyborze metody leczenia (PThIT-PALG-CLL 2025):

- Badania wykazały, że im większy stopień mutacji genu *IgHV* tym korzystniejsze rokowanie, szczególnie u pacjentów leczonych schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Status mutacji *IgHV* istotnie koreluje z niższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie oraz krótszym czasem do rozpoczęcia pierwszej terapii (TTFT), skróconym PFS i OS u pacjentów otrzymujących FCR. Ponadto wykazano, że brak mutacji *IgHV* oraz obecność delecji 17p są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi znacznie krótszego czasu przeżycia wolnego od progresji. Niezmutowany status *IgHV* wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i znacząco krótszym przeżyciem w porównaniu do pacjentów z mutacją *IgHV* leczonych schematami opartymi na, niezależnie od zaawansowania choroby (NCCN 3.2025).
- Aberracje genu *TP53* (czyli delecja 17p lub mutacja *TP53*) są czynnikami predykcyjnymi złego rokowania u pacjentów leczonych immunochemioterapią. Del(17p) wiąże się z: gorszą odpowiedzią na leczenie, krótszym czasem wolnym od leczenia (TTFT), krótszym całkowitym przeżyciem (OS). Znaczenie rokownicze delecji 17p (del(17p)) może zależeć od odsetka komórek nowotworowych, u których występuje ta aberracja — im niższy odsetek tych komórek, tym korzystniejsze rokowanie. Mutacje *TP53*, niezależnie od obecności del(17p), również przewidują: krótsze przeżycie wolne od progresji (PFS), krótsze OS u pacjentów leczonych schematami z fludarabiną lub bendamustyną. Te niekorzystne rokowniczo cechy utrzymują swoje znaczenie także w przypadku czasowo ograniczonego leczenia schematami zawierającymi wenetoklaks — zarówno del(17p), jak i mutacja *TP53* są niezależnymi predyktorami skróconego PFS i OS. Najkrótsze PFS obserwuje się u pacjentów z obecnością del(17p) i/lub mutacją *TP53* w połączeniu z brakiem mutacji *IgHV* (niezmutowany status *IgHV*). Mutacje *TP53* współistniejące z delecją 17p są związane z bardzo złym rokowaniem — obejmują: oporność na immunochemioterapię i terapie celowane, znacznie skrócony TTFT i czas do kolejnego leczenia, zwiększone ryzyko

transformacji Richtera. Natomiast jeśli mutacje TP53 występują z niskim udziałem allelu wariantowego (VAF <10%), to ich znaczenie rokownicze może być zbliżone do stanu dzikiego (TP53 *wild type*). Wreszcie, u pacjentów z mutacją TP53 bez delecji 17p, wyniki przeżycia (PFS i OS) mogą być lepsze niż u osób z jednoczesną obecnością mutacji TP53 i del(17p) (NCCN 3.2025).

Zarówno w ramach badań klinicznych, jak i codziennej praktyce klinicznej stosuje się skale Raia i Bineta, które pozwalają przewidzieć przebieg choroby na podstawie stopnia zaawansowania w chwili rozpoznania (Robak 2024). Szczegółowe dane dotyczące tych klasyfikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta (Robak 2024).

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.

Tabela 5. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia (Robak 2024).

Stopień Ryzyko	0 małe	I pośrednie	II	III	IV duże
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*).

Istotnym aspektem w kontekście diagnostyczno-terapeutycznym pacjentów z CLL jest podział chorych na podgrupy *fit* oraz *unfit*. Uwzględniając, że najlepsze wyniki uzyskuje się schematami zawierającymi analogi puryn, należy wyodrębnić chorych, którzy mogą otrzymać leki z tej grupy w pełnych dawkach, a więc względnie młodych, w dobrym stanie ogólnym, bez niewydolności nerek ani poważnych chorób współistniejących (*fit*). Drugą grupę stanowią osoby, u których chemioterapia musi być zredukowana ze względu na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek (*unfit*). U niektórych pacjentów stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiegokolwiek chemioterapii (*frail*). Zaliczenie chorego do grupy *fit* opiera się w praktyce klinicznej na nieobecności przeciwwskazań do podania mu

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 (ESMO 2021, NCCN 3.2025, PTOK 2020) 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). Na podstawie danych z bazy SEER szacuje się, że w 2025 r. odnotowanych zostanie 23 690 nowych przypadków CLL, co będzie stanowiło 1,2% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory (SEER 2025). Podobne dane dotyczące epidemiologii CLL odnotowano w Europie (Hallek 2025).

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 (Hallek 2025, PTOK 2020). 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).

Polska

Według danych raportowanych na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zachorowalność na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 w 2022 r. wynosiła 2 473 osób, natomiast śmiertelność 1 111 osób. Standaryzowane wg wieku współczynniki zachorowalności i umieralności na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 w 2022 r. wynosiły odpowiednio 6,72 i 3,21 względem standardowej populacji Europy (KRN 2025). 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**

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w 2022 r. wynosiła około 1 731 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 6. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w Polsce w latach 2012-2022 (*KRN 2025*).

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
zachorowania											
mężczyźni	1 156	1 382	1 266	1 210	1 132	1 104	1 281	1 245	1 050	1 391	1 423
kobiety	839	1 064	937	938	849	924	881	937	795	1 055	1 050
łącznie	1 995	2 446	2 203	2 148	1 981	2 028	2 162	2 182	1 845	2 446	2 473
zgony											
mężczyźni	714	771	699	721	742	708	806	739	706	671	658
kobiety	540	536	502	558	592	576	624	605	578	472	453
łącznie	1 254	1 307	1 201	1 279	1 334	1 284	1 430	1 344	1 284	1 143	1 111

Tabela 7. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w Polsce w 2022 roku w podziale na płeć (*KRN 2025*).

	Zachorowania (na 100 000)		Zgony (na 100 000)	
	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy
mężczyźni	7,78	8,97	4,99	3,60
kobiety	5,37	5,08	2,32	2,14
ogółem	6,54	6,72	2,94	3,21

2.7 Leczenie I linii CLL

2.7.1 Kryteria rozpoczęcia leczenia wg iwCLL

Leczenie chorych na CLL obejmuje zarówno obserwację i leczenie powikłań infekcyjnych, krwotocznych lub immunologicznych, jak i różnorodne opcje terapeutyczne stosowane jako monoterapia lub leczenie skojarzone. U pacjentów bezobjawowych leczenie może być odroczone do momentu, gdy choroba postępuje i pojawią się objawy (*PDQ 2025*). Wytyczne *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* z 2018 r. opisują kryteria dotyczące zasadności rozpoczęcia terapii u pacjentów z CLL. Według

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 8. 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 × 10⁹/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;

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

- 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*).

2.7.2 Ogólne zasady prowadzenia I linii leczenia CLL

Celem leczenia CLL jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi, co pozwala na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) oraz całkowitego przeżycia (OS, z ang. *overall survival*), przy możliwie jak najmniejszej toksyczności, a także poprawa jakości życia (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) (*Robak 2024*).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Decyzja o wyborze sposobu leczenia zależy od wieku chorego i jego stanu ogólnej sprawności, chorób współistniejących i stosowanych z ich powodu leków (z uwagi na interakcje), obecności del(17p) lub mutacji genu *TP53*, mutacji *IgHV*, przebytego leczenia i jakości odpowiedzi na nie, dostępności leków i ich profilu toksyczności, preferencji pacjenta (leczenie doustne codziennie do wystąpienia progresji choroby vs określona liczba cykli leczenia z szansą na okres remisji bez niego) oraz przewidywanego przestrzegania zaleceń terapeutycznych (Robak 2024).

W leczeniu CLL stosuje się:

- inhibitory przekazywania sygnału przez receptor limfocytu B, do których zalicza się kowalentne inhibitory BTK: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib oraz inhibitory izoformy δ kinazy 3-fosfotydyloinozytoli (PI3K δ , z ang. *phosphoinositide 3-kinase δ*) — idelalizyb i umbralizyb;
- antagonistę BCL2 – stosowany doustnie wenetoklaks;
- chemioterapię i immunochemioterapię – chlorambucyl, fludarabina, bendamustyna;
- przeciwciała monoklonalne anty-CD20, np. obinutuzumab;
- immunoterapię komórkową – przeszczepienie allogenicznym komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*);
- terapie z wykorzystaniem limfocytów T z ekspresją chimerycznych receptorów antygenowych (CART, z ang. *chimeric antigen receptor-T cells*) (Niemann 2025, PTHiT-PALG-CLL 2025).

Spośród nich, obecnie dostępne w Polsce opcje leczenia chorych na CLL w I linii obejmują trzy strategie:

1) terapie celowane stosowane w sposób ciągły (z ang. *treat-to-progression*; ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib); 2) schematy skojarzone bez chemioterapii, gdzie leczenie jest ograniczone w czasie (z ang. *fixed-duration*; wenetoklaks z obinutuzumabem i ibrutynib z wenetoklaksem); lub 3) ograniczoną w czasie chemioimmunoterapię z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 (PTHiT-PALG-CLL 2025).

Schematy chemoimmunoterapii (tj. FCR [fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab] czy BR [bendamustyna, rytuksymab]) wymagają dożylnego podawania i prowadzą do długotrwałej immunosupresji, mielosupresji, ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu pierwotnego lub nowotworu mieloidalnego oraz wykazują niższą skuteczność u pacjentów z niemutowanym genem *IgHV* (Brown 2025). **Chociaż w przeszłości chemioterapia skojarzona z immunoterapią była powszechnie stosowana jako leczenie I linii i w przypadku nawrotów, obecnie preferowaną formą leczenia pierwszoliniowego są terapie oparte na inhibitorach BTK, takich jak m.in. akalabrutynib.** Jak już wspomniano, w leczeniu inhibitorami BTK

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

stosowane są dwie strategie. W pierwszej z nich inhibitory BTK stosowane w monoterapii w sposób ciągły, natomiast w drugiej stosuje się leki w skojarzeniu bez chemioterapii jako leczenie ograniczone w czasie (Niemann 2025).

Zastosowanie schematów skojarzonych o ustalonym czasie trwania leczenia, tj. wenetoklaksu z obinutuzumabem lub ibrutynibem, doprowadziło do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji u chorych na wcześniej nieleczoną CLL, jednak ich zastosowanie może mieć pewne ograniczenia związane z kwestiami bezpieczeństwa lub złożonością podawania leków (Al-Sawaf 2020, ESMO 2024, Kater 2022, NCCN 3.2025). Podkreśla się, że toksyczność sercowo-naczyniowa związana z ibrutynibem stanowi problem bezpieczeństwa przy schematach skojarzonych z zastosowaniem ibrutynibu z wenetoklaksem ograniczonym w czasie, podobnie jak w przypadku leczenia monoterapią ibrutynibem aż do progresji choroby (Eichhorst 2023, Brown 2017, Jain 2019, Kater 2022). Dodatkowo, występujące u pacjentów otrzymujących ibrutynib potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego i ich obciążenie kliniczne powoduje, że schematy zawierające ibrutynib mogą być związane z wysokim zużyciem zasobów opieki zdrowotnej (Ermann 2025) i nie będą one stosowane powszechnie u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi (Brown 2025). Z kolei wenetoklaks stosowany w schemacie skojarzonym z obinutuzumabem wymaga dożylnego podawania obinutuzumabu, co może prowadzić do reakcji związanych z infuzją (Fischer 2019), a także wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, z ang. *tumor lysis syndrome*), który może być zagrożeniem życia i wymaga profilaktyki oraz intensywnego monitorowania (Al-Sawaf 2020, ESMO 2024, NCCN 3.2025), co przez samych pacjentów postrzegane jest jako bardzo uciążliwe (Sile 2023), a dla organizacji opieki zdrowotnej wiąże się ze znacznym zużyciem zasobów i kosztami (Rogers 2021, Rogers 2022). Dodatkowo, schemat ten wykazuje zmniejszoną skuteczność w przypadku chorych z niezmutowanym statusem *IgHV* (Brown 2025).

Nową, niedawno zarejestrowaną terapią, niedostępną obecnie w Polsce, gdzie leczenie jest ograniczone w czasie jest skojarzenie akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab. Schemat ten był oceniany w badaniu *AMPLIFY*, w którym wykazano, że w porównaniu z chemoimmunoterapią z wyboru badacza istotnie opóźniał progresję choroby i poprawiał przeżycie, nie powodując przy tym istotnych zmian w przewidywalnym i możliwym do opanowania profilu bezpieczeństwa leków wchodzących w skład schematu. Akalabrutynib jako inhibitor BTK drugiej generacji został zaprojektowany go tak, by był bardziej selektywny względem BTK niż inhibitor pierwszej generacji, co przekłada się na lepszy profil bezpieczeństwa i mniejszą liczbę działań niepożądanych. Ze względu na większą selektywność wobec BTK, zastosowanie

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

akalabrutynibu wiąże się z niższym ryzykiem działań niepożądanych sercowo-naczyniowych, takich jak np. migotanie przedsionków i nadciśnienie.

2.7.3 Wytyczne kliniczne dotyczące I linii leczenia CLL

Przeprowadzono wyszukiwanie dokumentów stanowiących wytyczne praktyki klinicznej postępowania w I linii leczenia CLL, opracowane przez wiodące towarzystwa medyczne, międzynarodowe i krajowe (północnoamerykańskie lub europejskie), opublikowane w języku angielskim lub niemieckim. W związku z dynamicznymi zmianami zachodzącymi w obrębie rekomendowanych ścieżek postępowania wyszukiwanie ograniczono do dokumentów opublikowanych w latach 2020-2025. Zidentyfikowano następujące dokumenty:

- wytyczne krajowe:
 - *Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL (PTHIT-PALG-CLL 2025);*
 - *Opinia ekspertów dotycząca stosowania akalabrutynibu w leczeniu CLL (Puła 2024);*
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);*
- wytyczne zagraniczne i międzynarodowe:
 - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 3.2025);*
 - *Grupo Español ~ de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC 2025);*
 - *Konsensus ekspertów europejskich dot. praktycznego postępowania z kardiologicznymi działaniami niepożądanymi podczas terapii BTKi u chorych na CLL (Munir 2025);*
 - *European Society for Medical Oncology (ESMO 2021, ESMO 2024);*
 - *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2024);*
 - *Lymphoma Research Foundation (LRF 2024);*
 - *British Society for Haematology (BSH 2022);*
 - *French CLL Study Group (FILO 2020).*

Data ostatniego wyszukiwania: 18 sierpnia 2025 r.

Poniżej zaprezentowano omówienie odnalezionych wytycznych, a Tabela 9 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 10.1).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 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 *fit* i *unfit*.

W odniesieniu do ocenianej będącego przedmiotem analiz schematu należy zaznaczyć, że większość z odnalezionych dokumentów powstała przed publikacją wyników badania *AMPLIFY* oraz dopuszczeniem skojarzenia akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab do obrotu przez organy rejestracyjne. Poniżej zestawiono rekomendacje i/lub uzasadnienia odnoszące się do schematu akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab:

- Eksperti z amerykańskiej organizacji NCCN w swoich wytycznych (wersja 3.2025) wskazują, że terapia skojarzona akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab jest zalecana jako jedna z opcji preferowanych zarówno dla pacjentów bez delekcji 17p ani mutacji *TP53*, jak i z obecnością tych zmian molekularnych, uzasadniając to faktem, że w badaniu *AMPLIFY* leczenie ograniczone w czasie przy użyciu akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem ± obinutuzumabem doprowadziło do istotnie wyższego odsetka odpowiedzi ($p < 0,0001$) oraz statystycznie istotnej poprawy przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z wybraną przez badacza chemioimmunoterapią – FCR lub BR ($p=0,0038$ dla skojarzenia akalabrutynibu z wenetoklaksem vs. FCR/BR; $p < 0,0001$ dla akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem ± obinutuzumabem vs. FCR/BR) (*NCCN 3.2025*).
- W wytycznych opracowanych przez *Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CL* zaznaczono, że w grudniu 2024 r., podczas konferencji ASH, przedstawiono etapowe wyniki badania *AMPLIFY* (mediana obserwacji: 40,8 miesiąca), w których wykazano istotnie dłuższy PFS u leczonych skojarzeniem akalabrutynibu z wenetoklaksem ± obinutuzumabem w porównaniu z FCR/BR pacjentów *fit*, także w podgrupie z niekorzystnym profilem *IgHV* (*PTHIT-PALG-CLL 2025*).
- Wytyczne *Lymphoma Research Foundation* z 2024 r. oparte na konsensusie ekspertów wskazują, że w leczeniu I linii CLL rekomendowane są terapie celowane, takie jak: wenetoklaks + obinutuzumab, akalabrutynib z/bez obinutuzumabu, zanubrutynib, jednak nie można wskazać jednej standardowej terapii początkowej. W dokumencie zaznaczono ponadto, że w momencie tworzenia wytycznych oczekiwane są wyniki badania *AMPLIFY*, w związku z czym skojarzenie

akalabrutynibu z wenetoklaksem może wkrótce stać się atrakcyjną opcją dla pacjentów, którzy preferują terapię ograniczoną czasowo, wolą leczenie doustne, a ich stan kliniczny i stosowane leki współlistniejące czynią ich odpowiednimi kandydatami do terapii opartej na BTKi (LRF 2024).

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

Eksperci amerykańskiego NCCN wyróżniają w wytycznych jedynie grupy chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53, w których zalecają stosowanie (jako terapii preferowanych) ocenianego skojarzenia akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab lub skojarzeń wenetoklaks + obinutuzumab lub akalabrutynib ± obinutuzumab lub zanubrutynibu w monoterapii (NCCN 3.2025).

Zgodnie z polskimi zalecaniami PTHiT-PALG-CLL 2025 w omawianej grupie chorych i ze zmutowanymi genami *IgHV*, w przypadku, gdy pacjenci są w dobrym stanie ogólnym bez istotnych współlistniejących schorzeń należy w pierwszej kolejności rozważyć leczenie bez chemioimmunoterapii, tj. wenetoklaks + obinutuzumab lub ibrutynib + wenetoklaks, a alternatywnie akalabrutynib, zanabrutynib lub ibrutynib. Dopuszcza się również zastosowanie monoterapii chlorambucylem lub cyklofosfamidem, ewentualnie w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, ale jedynie u chorych w bardzo zaawansowanym wieku, w złym stanie ogólnym lub w przypadku braku możliwości zastosowania leków i.v. (PTHiT-PALG-CLL 2025). Podobnie w niemieckich wytycznych DGHO 2024 wskazano, że u chorych z brakiem del(17p)/mutacji TP53, brakiem złożonego kariotypu, ale zmutowanymi genami *IgHV* należy zastosować skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem lub skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem lub inhibitory BTK w monoterapii. Możliwe jest także zastosowanie chemioimmunoterapii u chorych niekwalifikujących się do leczenia inhibitorami szlaków sygnałowych (DGHO 2024).

Zaktualizowane wytyczne ESMO wskazują, że pacjenci z podgrupy *fit* lub młodszy z niemutowanym *IgHV* i bez mutacji TP53 lub del(17p) powinni być leczeni skojarzeniem ibrutynib + wenetoklaks lub ibrutynibem, akalabrutynibem (dodanie obinutuzumabu jest opcją), zanubrutynibem lub skojarzeniem wenetoklaks + obinutuzumab jako alternatywą dla ibrutynibu. Z kolei pacjenci z podgrupy *unfit* lub starsi z niemutowanym *IgHV* i bez mutacji TP53 lub del(17p) powinni być leczeni skojarzeniem wenetoklaks + obinutuzumab, akalabrutynibem (dodanie obinutuzumabu jest opcją), zanubrutynibem oraz ibrutynibem lub skojarzeniem ibrutynib + wenetoklaks po odpowiedniej ocenie kardiologicznej (ESMO 2024).

Wg rekomendacji PTHiT-PALG-CLL 2025 u chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53 i z niemutowanymi genami *IgHV* można zastosować inhibitory BTK (akalabrutynib, zanubrutynib, ibrutynib) lub schematy

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ograniczone w czasie (ibrutynib + wenetoklaks albo wenetoklaks + obinutuzumab) (*PTHIT-PALG-CLL 2025*). Tak samo eksperci niemieccy rekomendują u chorych z brakiem *del(17p)*/mutacji *TP53*, brakiem złożonego kariotypu i brakiem mutacji genów *IgHV* rekomendują terapię ciągłą opartą na inhibitorach BTK drugiej generacji (akalabrutynib ± obinutuzumab, zanubrutynib), lub czasowo ograniczoną terapię z zastosowaniem wenetoklaksu z obinutuzumabem albo ibrutynibu z wenetoklaksem (*DGHO 2024*). Eksperci hiszpańscy wskazują, że w podgrupie chorych bez delecji 17p lub mutacji *T53* i z niezmutowanymi genami *IgHV* można zastosować akalabrutynib lub skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem lub wenetoklaksu z obinutuzumabem lub zanabrutynib lub ibrutynib (*GELLC 2025*).

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 anty-CD20 (ofatumumab, rytuksymab) (*PTOK 2020*).

Podobnie, eksperci ESMO w zaleceniach z 2021 r. wskazywali, 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*).

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 3.2025, DGHO 2024, ESMO 2024, ESMO 2021*) oraz krajowych (*PTHiT-PALG-CLL 2025, 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, jako opcję preferowaną, oceniane skojarzenie akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab (*NCCN 3.2025*), wenetoklaks + obinutuzumab (*NCCN 3.2025*), akalabrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2025, NCCN 3.2025: ± obinutuzumab, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024, BSH 2022, ESMO 2021*) lub zanubrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2025, NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024*) lub Część wytycznych zaleca również ibrutynib (*DGHO 2024, PTHiT-PALG-CLL 2025, PTOK 2020, BSH 2022, ESMO 2021, FILO 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 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024, BSH 2022, ESMO 2021*) lub ibrutynibu z wenetoklaksem (*PTHiT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024*) lub wenetoklaksem (*ESMO 2024, DGHO 2024, BSH 2022, ESMO 2021, FILO 2020*). Z kolei idelalizyb z rytuksymabem, wymieniane głównie w najstarszych z odnalezionych wytycznych, są zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do żadnej innej terapii (*ESMO 2024, PTOK 2020, ESMO 2021, FILO 2020*).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

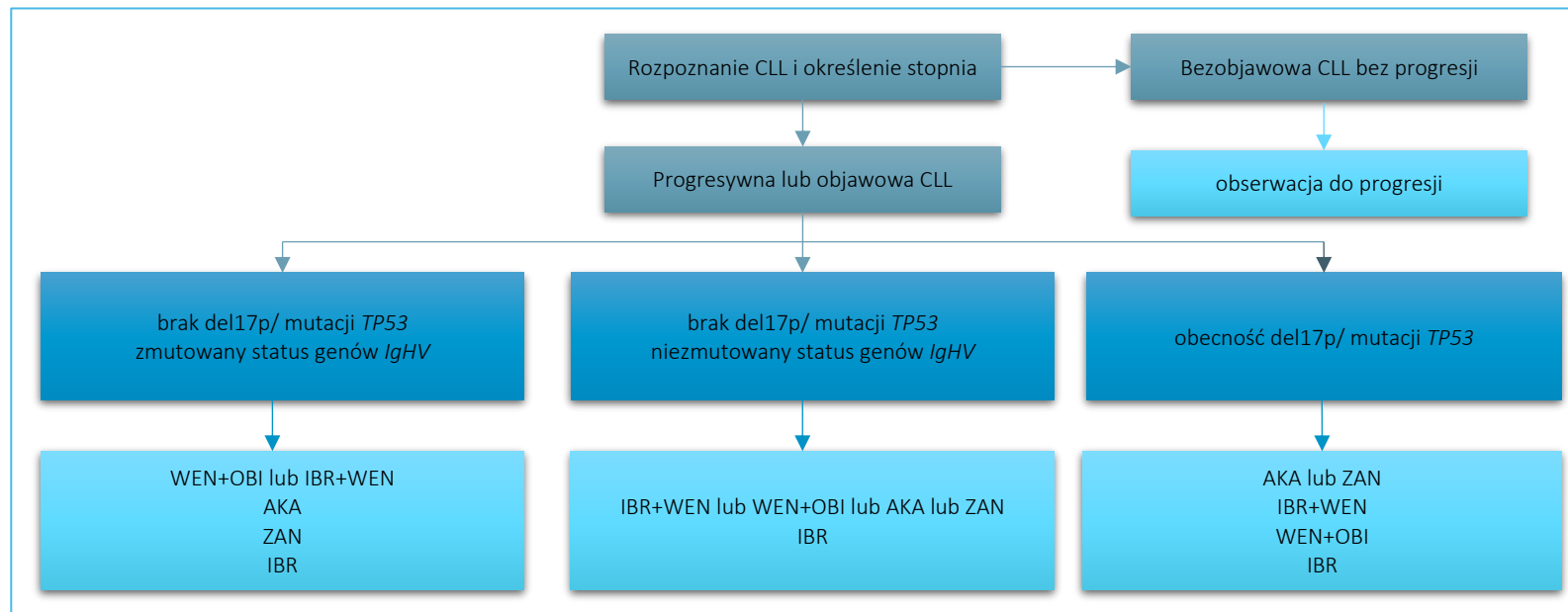
Tabela 9. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p data-bbox="190 694 380 901"><i>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL, 2025 (PTHIT-PALG-CLL 2025)</i></p>	<p data-bbox="392 367 1332 391"><u>Obecnie dostępne w Polsce opcje leczenia chorych na CLL w pierwszej linii obejmują trzy strategie:</u></p> <ul data-bbox="526 391 1859 486" style="list-style-type: none"> o terapie celowane stosowane w sposób ciągły: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib; o schematy skojarzone bez chemioterapii, leczenie ograniczone w czasie: wenetoklaks z obinutuzumabem i ibrutynib z wenetoklaksem; o ograniczona w czasie immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20. <p data-bbox="392 510 929 534"><u>Czynniki wpływające na wybór leczenia w pierwszej linii:</u></p> <ul data-bbox="436 558 1982 909" style="list-style-type: none"> • Podstawowym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę przy wyborze rodzaju leczenia pierwszej linii, są niekorzystne rokowniczo zaburzenia genetyczne: del17p lub/i mutacja <i>TP53</i> oraz stan mutacji genów IgHV. Należy ponadto uwzględnić choroby współistniejące, wiek, stan wydolności fizycznej [wg skal ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>), Karnofsky’ego] oraz podatność na zakażenia. Do oceny chorób współistniejących najczęściej wykorzystuje się skalę CIRS. Obejmuje ona ocenę 14 narządów/układów według 5-stopniowej punktacji, w której 0 punktów oznacza brak choroby/prawidłową funkcję narządu, a 4 punkty – stan zagrożenia życia. Znaczenie tej skali jest jednak mniejsze w wyborze terapii celowanej niż immunochemioterapii, dla której została ona zwalidowana. Przy wyborze opcji terapeutycznej należy również uwzględnić preferencje pacjenta, po szczegółowym przedstawieniu potencjalnych korzyści i działań niepożądanych, drogi podawania leku i konieczności hospitalizacji związanych z daną metodą leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii należy wykonać badania w kierunku del17p, mutacji <i>TP53</i> i stanu mutacji genów dla IgHV (jeśli nie było wykonane wcześniej). Przy wyborze między leczeniem ograniczonym w czasie (wenetoklaks z obinutuzumabem, ibrutynib z wenetoklaksem) a stosowanymi w sposób ciągły inhibitorami BTK należy uwzględnić czynniki, takie jak: profil toksyczności (funkcja nerek i ryzyko TLS vs. choroby układu sercowo-naczyniowego, w szczególności migotanie przedsionków i ryzyko jego wystąpienia oraz ryzyko krwawienia), droga podawania [dożylna (<i>i.v.</i>, <i>intravenous</i>) + doustna (<i>p.o.</i>, <i>per os</i>) vs wyłącznie doustna], oraz względy logistyczne, szczególnie częstość wizyt kontrolnych (5-tyg. okres zwiększania dawki wenetoklaksu), a także preferencje pacjenta <p data-bbox="392 941 1030 965"><u>Pacjenci bez del17p/ mutacji <i>TP53</i> i ze zmutowanymi genami <i>IgHV</i></u></p> <ul data-bbox="436 989 1982 1101" style="list-style-type: none"> • W leczeniu tej grupy chorych w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie bez immunochemioterapii ograniczone w czasie, czyli wenetoklaks z obinutuzumabem lub ibrutynib z wenetoklaksem. Alternatywą może być akalabrutynib, zanubrutynib lub ibrutynib. • U chorych w bardzo zaawansowanym wieku, w złym stanie ogólnym, w przypadku braku możliwości zastosowania leków <i>i.v.</i> można zastosować monoterapię chlorambucylem lub cyklofosfamidem, ewentualnie w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. <p data-bbox="392 1133 1142 1157"><u>Pacjenci bez delecji 17p/mutacji <i>TP53</i> z niezmiennym statusem genów <i>IgHV</i></u></p> <ul data-bbox="436 1181 1982 1236" style="list-style-type: none"> • W leczeniu chorych z tej grupy można zastosować inhibitory BTK (akalabrutynib, zanubrutynib, ibrutynib) lub schematy ograniczone w czasie (ibrutynib z wenetoklaksem albo wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem), przy czym brak jest obecnie przekonujących dowodów na przewagę skuteczności
Calquence® (akalabrutynib)	<p data-bbox="515 1380 1299 1476">w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową</p>

konkretnego schematu ograniczonego w czasie w tej grupie chorych. Należy również uwzględnić, że z jednej strony leczenie ciągłe pozwala na uzyskanie dłuższego PFS w porównaniu z terapią ograniczoną w czasie, z drugiej zaś, że czas do następnego leczenia po schematach ograniczonych w czasie wynosi około 6–7 lat.

Pacjenci z delecją 17p/mutacją TP53

- Za najskuteczniejszą spośród dostępnych metod terapii u tych chorych uznaje się obecnie leczenie ciągłe inhibitorami BTK. Z tego względu rekomendowanymi schematami leczenia pierwszej linii są inhibitory BTK; alternatywnie można zastosować schematy ograniczone w czasie: ibrutynib z wenetoklaksem lub wenetoklaks z obinutuzumabem. Aktualne zalecenia dotyczące wyboru terapii pierwszej linii przedstawiono na rycinie poniżej.



Należy podkreślić, że wybór rodzaju terapii pierwszej linii (z wyjątkiem chorych z del17p i/lub mutacją TP53) coraz częściej jest uzależniany w praktyce klinicznej od preferencji chorego i powinien zostać z nim szczegółowo omówiony. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy istnieje duże ryzyko nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych podczas długotrwałego leczenia inhibitorami BTK.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p>Opinia ekspertów dotycząca stosowania akalabrutynibu w leczeniu CLL, 2024 (Puła 2024)</p>	<p>Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi międzynarodowymi (ESMO, NCCN, wytyczne niemieckie, wytyczne francuskie), u wszystkich chorych na CLL, niezależnie od genetycznych czynników rokowniczych, terapią preferowaną w pierwszej linii jest leczenie bez chemioterapii. Leczenie to jest obecnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.79.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akalabrutynib jest skuteczną opcją terapeutyczną w monoterapii u pacjentów nieleczonych (TN, z ang. <i>treatment-naïve</i>) i nawrotowych lub opornych na leczenie (RR, z ang. <i>relapsed or refractory</i>). CLL, zwłaszcza tych z del(17p) lub mutacją <i>TP53</i>. Wykazuje również wyraźne korzyści u pacjentów z niezmutowanym <i>IgHV</i> i stanowi skuteczną opcję kliniczną w tej grupie pacjentów. • U pacjentów z wywiadem choroby sercowo-naczyniowej, takiej jak dobrze kontrolowane migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca lub zastawkowa choroba serca, lub u których istnieje ryzyko rozwoju słabo kontrolowanego nadciśnienia tętniczego lub migotania przedsionków, akalabrutynib powinien być preferowanym wyborem w stosunku do ibrutynibu. • Akalabrutynib można również uznać za skuteczną alternatywę dla BTKi w przypadku nietolerancji ibrutynibu. <p>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 chemioimmunoterapię (stan mutacji genów <i>IgHV</i>).</p> <p>Chorzy bez delecji 17p/mutacji <i>TP53</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci bez innych chorób współistniejących (fit) <ul 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 <i>IgHV</i>, natomiast rokowanie u chorych z niezmutowanym stanem genów <i>IgHV</i> jest znacznie gorsze — z tego względu należy u nich rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych. Zamiast schematu FCR można stosować schematy na bazie kładrybiny, na przykład CCR (kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) [IIB] ○ U chorych spełniających kryteria kwalifikacji do intensywnej chemioimmunoterapii 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 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 chemioimmunoterapii <p>Chorzy z delecją 17p/mutacją <i>TP53</i></p> <ul 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 idelalizyby [IIA], przy czym w pierwszej linii leczenia chorych na CLL z del17p/mutacją <i>TP53</i> idelalizyby może być zastosowany wówczas, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia. • W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR do innych opcji terapeutycznych należą [IVC]: alemtuzumab w połączeniu z metyloprednizolonem, duże dawki kortykosteroidów (metyloprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, 2020 (PTOK 2020)</p>	<p>w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową</p>

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
National Comprehensive Cancer Network, 2025 (NCCN 3.2025)	<p><u>Chorzy bez del17p/mutacji TP53- sugerowane schematy leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>schematy preferowane</u>: akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab [1]; wenetoklaks + obinutuzumab [1]; akalabrutynib ± obinutuzumab [1]; zanubrutynib [1] • <u>pozostałe rekomendowane</u>: ibrutynib + wenetoklaks [2A]; ibrutynib [1]; • <u>użyteczne w określonych sytuacjach klinicznych</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ dla chorych ze zmutowanym <i>IgHV</i> w wieku <65 r.ż. bez istotnych schorzeń współistniejących – FCR [2A]; ○ ibrutynib + przeciwciało monoklonalne anti-CD20 [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</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioimmunoterapia nie jest zalecana z uwagi na niskie wskaźniki odpowiedzi. • <u>schematy preferowane</u>: akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab [2A]; akalabrutynib ± obinutuzumab [2A]; wenetoklaks + obinutuzumab [2A]; zanubrutynib [2A] • <u>pozostałe rekomendowane</u>: ibrutynib [2A]; ibrutynib + wenetoklaks [2A] • <u>użyteczne w określonych sytuacjach klinicznych</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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]
Grupo Espanol ~ de Leucemia Linfocítica Crónica 2025 (GELLC 2025)	<p><u>Wybór schematu leczenia</u>: Terapie celowane mają pierwszeństwo przed immunochemioterapią (iCT) [poziom dowodów IB, kategoria 1].</p>
	<p><u>Chorzy z del17p i/lub mutacją TP53</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mimo że obecnie nie są dostępne bezpośrednie porównania między terapiami opartymi na ciągłym stosowaniu inhibitorów BTK (BTKi) a terapiami ograniczonymi czasowo opartymi na skojarzeniach inhibitorów BCL2 z przeciwciałami anti-CD20 lub z BTKi – inhibitory BTK są uznawane za terapię pierwszego wyboru u pacjentów z delecją 17p (del(17p)) i/lub mutacją <i>TP53</i> [poziom dowodów IB, kategoria 1]. • Preferuje się inhibitory BTK drugiej generacji – akalabrutynib i zanubrutynib – ze względu na ich korzystniejszy profil toksyczności w porównaniu do ibrutynibu [poziom dowodów IIA, kategoria 2A]. • W przypadkach, gdy stosowanie BTKi w sposób ciągły nie jest odpowiednie (głównie z powodu ciężkich chorób serca, leczenia przeciwzakrzepowego z ryzykiem krwawień, przebytego dużego krwawienia, interakcji lekowych lub preferencji pacjenta), można rozważyć strategię oparte na ograniczonych czasowo terapiach skojarzonych zawierających wenetoklaks [poziom dowodów IB, kategoria 1].
Calquence® (akalabrutynib)	<p>w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową</p>

Chorzy bez del17p i/lub mutacji TP53

- W tej podgrupie kolejnym poziomem decyzyjnym jest status mutacyjny genu *IgHV*.
 - **Podgrupa ze zmutowanym *IgHV*:**
 - **Terapie wenetoklaksem o ustalonym czasie trwania** uznawane są za wystarczająco skuteczne i charakteryzujące się korzystnym profilem bezpieczeństwa, co czyni je preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z mutacją *IgHV* bez obecności delekcji 17p lub mutacji *TP53* [poziom dowodów IB, kategoria 1].
 - Obecnie nie istnieją dane umożliwiające ogólne uprzywilejowanie którejkolwiek z opcji, dlatego wybór leczenia powinien być indywidualizowany w zależności od profilu chorób współistniejących pacjenta (które mogą zwiększać toksyczność jednej z terapii, zwłaszcza z zastosowaniem inhibitorów BTK), a także preferencji dotyczących wyłącznie doustnej terapii, bez ryzyka reakcji na infuzję i z ograniczoną liczbą wizyt w szpitalu [poziom IV, kategoria 2A].
 - W przypadkach, w których żadna z powyższych opcji nie jest odpowiednia, **preferowane są inhibitory BTK drugiej generacji przed ibrutynibem** [poziom IIA, kategoria 2A].
 - Wreszcie, w nielicznych przypadkach, w których nie jest możliwe zastosowanie żadnej z powyższych opcji, można rozważyć zastosowanie immunochemioterapii dostosowanej do wieku i chorób współistniejących (**FCR, BR lub OBI+CHB**) [poziom IB, kategoria 1].
 - **Podgrupa z niezmutowanym *IgHV*:**
 - Obecnie nie ma jednoznacznych danych pozwalających na rekomendację jednej opcji terapeutycznej ponad inne. Zastosowanie terapii o ograniczonym czasie trwania w tej grupie pacjentów wiąże się z potencjalnie gorszą kontrolą choroby (prawdopodobnie krótszym PFS w porównaniu z leczeniem ciągłym), ale może prowadzić do mniejszej toksyczności w średnim i długim okresie, mniejszego odsetka przerwań leczenia oraz możliwości ponownego zastosowania leków z tej samej grupy z uwagi na niższe ryzyko nabycia mutacji oporności, choć kosztem krótszego TFT [poziom IB, kategoria 3].
 - Nie ma również wystarczających dowodów dotyczących optymalnej sekwencji stosowania terapii – nie wiadomo, czy lepiej rozpocząć leczenie od inhibitora BTK, a następnie zastosować inhibitor BCL2, czy odwrotnie. W każdym przypadku należy indywidualnie ocenić korzyści i ryzyka, biorąc pod uwagę czynniki bardziej związane z pacjentem niż samą chorobą – takie jak choroby współistniejące, przewidywane toksyczności, kwestie logistyczne, preferencje pacjenta czy interakcje lekowe. W tym kontekście, choć ibrutynib został w tych wyciecznych sklasyfikowany poniżej innych opcji, należy pamiętać, że toksyczność sercowo-naczyniowa jest efektem klasowym inhibitorów BTK, a inne leki z tej grupy również niosą ryzyko powikłań kardiologicznych – choć mniejsze niż ibrutynib. Dlatego u pacjentów z ciężkimi schorzeniami serca w wywiadzie i/lub wysokim ryzykiem krwawień, w przypadku braku innych przeciwwskazań, kombinacja wenetoklaks/obinutuzumab powinna być preferowaną opcją względem każdego inhibitora BTK. Z drugiej strony, biorąc pod uwagę ryzyko zespołu rozpadu guza związanego z wenetoklaksem (mimo że strategia stopniowego zwiększania dawki je ogranicza), inhibitory BTK mogą być bezpieczniejszym rozwiązaniem u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, szczególnie przy dużej masie nowotworu [poziom IIA, kategoria 2A].
 - Na podstawie dostępnych danych nie można sformułować jednoznacznej rekomendacji u pacjentów z niezmutowanym *IgHV* bez obecności del(17p) lub mutacji *TP53*. Biorąc pod uwagę, że CLL jest chorobą indolentną, często występującą u osób starszych z licznymi schorzeniami współistniejącymi, wydaje się zasadne, aby po wykluczeniu kluczowego czynnika biologicznego, jakim jest obecność del(17p)/mutacji *TP53*, wybór terapii opierał przede wszystkim na czynnikach zależnych od pacjenta – takich jak choroby towarzyszące, leczenie współistniejące oraz jego preferencje – i priorytetowo traktować kwestie bezpieczeństwa [poziom IV, kategoria 2B].

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie	
	Rekomendacje dotyczące I linii leczenia CLL:	
	I linia leczenia pacjentów z chorobą aktywną CLL	
	Brak del. 17p/mut. TP53	Del. 17p/mut. TP53
	Zmutowane IgHV	Brak mutacji IgHV
	IBR+WEN lub WEN+OBI AKA lub ZAN IBR	AKA lub IBR+WEN lub WEN+OBI lub ZAN IBR
<p>U pacjentów bardzo słabych (z ang. <i>very frail</i>) należy rozważyć leczenie wspomagające, np. chlorambucylem, cyklofosfamidem lub glikokortykosteroidami. Schematy leczenia przedstawione są w kolumnach w kolejności rekomendacji. W przypadku wierszy zawierających więcej niż jeden schemat leczenia, wszystkie wymienione opcje mają ten sam poziom rekomendacji i zostały uporządkowane alfabetycznie – należy je dobrać indywidualnie do profilu pacjenta.</p> <p>U pacjentów bez delecji 17p/mutacji TP53 i z mutacją IgHV, jeśli z jakichkolwiek względów klinicznych nie jest możliwe zastosowanie rekomendowanych terapii, należy rozważyć zastosowanie immunochemioterapii (iCT) dostosowanej do wieku i/lub chorób współistniejących, np.: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab (FCR), rytuksymab, bendamustyna (RB), chlorambucyl-obinutuzumab.</p>		
Konsensus ekspertów europejskich dot. praktycznego postępowania z kardiologicznymi działaniami niepożądanymi podczas terapii BTKi u chorych na CLL		
<i>Konsensus ekspertów europejskich, 2025 (Munir 2025)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Podczas wywiadów z panelistami stało się jasne, że chociaż wytyczne ESC dotyczące onkokardiologii są powszechnie akceptowane i stosowane, brakuje w nich zaleceń dotyczących określonych obszarów. Uwidoczniono się również, że czynniki lokalne – takie jak dostępność leków, wymagania refundacyjne, ogólny stan zdrowia pacjentów oraz różnice w wielkości geograficznej kraju i możliwościach transportu – odgrywają istotną rolę w sposobie leczenia pacjentów z CLL w różnych krajach Europy. • Panowała ogólna zgodność co do: stosowania wytycznych, badania przesiewowego pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, samodzielnego monitorowania ciśnienia tętniczego przez pacjentów w domu, leczenia migotania przedsionków (AF) przez kardiologa, edukacji pacjentów na temat możliwych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, oraz potrzeby uzyskania większej ilości informacji na temat interakcji lekowych między terapiami CLL a jednocześnie stosowanymi lekami kardiologicznymi. • W zakresie leczenia CLL (tabela 2 w suplemencie) wskazano, że: <ul style="list-style-type: none"> ○ migotanie przedsionków (AF) nie jest przeciwwskazaniem do terapii inhibitorami BTK (BTKi) [ogólna zgodność]; ○ pacjenci z migotaniem przedsionków nie powinni przerywać leczenia CLL [ogólna zgodność]; ○ nadciśnienie tętnicze jest stanem możliwym do kontrolowania i zazwyczaj nie wpływa na leczenie inhibitorami BTK [ogólna zgodność]; ○ w przypadku niekontrolowanego nadciśnienia, leczenie CLL może zostać opóźnione, o ile nie stanowi to problemu klinicznego [ogólna zgodność]; ○ może być konieczne zmniejszenie dawki, dopóki działanie niepożądane nie zostanie opanowane. Zmiana leczenia może być konieczna, ale nie powinna być pierwszym wyborem [pewien poziom zgodności]; 	
	Calquence® (akalabrutynib)	w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> o niektórzy lekarze mogą preferować jeden inhibitor BTK nad inny; przejście na lek II generacji nie jest konieczne, szczególnie że brakuje długoterminowych danych z codziennej praktyki klinicznej (<i>real-world</i>) dotyczących działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego [pewien poziom zgodności].

Wybór schematu leczenia: w leczeniu zaawansowanej choroby w ramach I linii (*front-line*) dostępnych jest kilka opcji terapeutycznych. Decyzja dotycząca doboru odpowiedniego postępowania powinna uwzględniać ocenę obecności zmutowanego genu *IgHV*, delecji 17p/mutacji *TP53* oraz czynników indywidualnych jak np. interakcje z innymi lekami stosowanymi przez pacjenta, choroby współistniejące, preferencje chorego i dostępność do leczenia.

- **w leczeniu pacjentów z chorobami współistniejącymi** skojarzenie **wenetoklaksu z obinutuzumabem** może być postępowaniem preferowanym w porównaniu do chemioimmunoterapii
- **dla pacjentów z podgrupy 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 *fit*, 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 *fit* 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 *IgHV*. 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**

European Society for Medical Oncology, 2021 (ESMO 2021)

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

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
Calquence® (akalabrutynib)	w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową			

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie				
	IBR CIT ¹ : FCR [IA]	WEN+OBI ³ IBR lub AKA ³ CIT ¹ : 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, cyklofosfamid, rytuksymab; IgHV – <i>immunoglobulin heavy chain variable</i> ; 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.				
European Society for Medical Oncology, 2024 (ESMO 2024)	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacje ogólne: <ul style="list-style-type: none"> ○ U chorych na CLL, niezależnie od statusu <i>IgHV</i>, ale bez mutacji <i>TP53</i> ani delecji 17p, należy preferować terapie ograniczone w czasie oraz terapie i/lub kombinacje z dłuższym okresem obserwacji, o ile skuteczność jest porównywalna. ○ Przy wyborze leczenia pierwszej linii należy wziąć pod uwagę [V, B]: profil działań niepożądanych, np.: niewydolność nerek i ryzyko zespołu lizy guza, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, ryzyko krwawień, nasilenie działań niepożądanych przy terapii ciągłej; sposób podania leku: dożylnie (np. przeciwciała anti-CD20) vs. wyłącznie doustne; dostępność i intensywność monitorowania: np. 5-tygodniowa faza narastania dawki przy stosowaniu inhibitora BCL2; czas obserwacji: preferowane terapie z dłuższym okresem dostępnych danych. • Pacjenci z podgrupy <i>fit</i> lub młodsi z mutacją <i>IgHV</i> i bez mutacji <i>TP53</i> lub <i>del(17p)</i> powinni być leczeni jednym ze schematów: wenetoklaks + obinutuzumab [I, A]; ibrutynib + wenetoklaks [I, A]; ibrutynib [I, A]; akalabrutynib (dodanie obinutuzumabu jest opcją) [III, A]; zanubrutynib [III, A]; immunochemioterapia FCR, jednak należy omówić z pacjentem ryzyko wtórnych nowotworów [I, B]. • Pacjenci z podgrupy <i>unfit</i> lub starsi z mutacją <i>IgHV</i> i bez mutacji <i>TP53</i> lub <i>del(17p)</i> powinni być leczeni jednym ze schematów: wenetoklaks + obinutuzumab [I, A]; akalabrutynib (dodanie obinutuzumabu jest opcją) [I, A]; zanubrutynib [I, A]; ibrutynib [I, A], po odpowiedniej ocenie kardiologicznej; ibrutynib + wenetoklaks [I, B], po odpowiedniej ocenie kardiologicznej. • Pacjenci z podgrupy <i>fit</i> lub młodsi z niemutowanym <i>IgHV</i> i bez mutacji <i>TP53</i> lub <i>del(17p)</i> powinni być leczeni jednym ze schematów: ibrutynib + wenetoklaks [I, A]; ibrutynib [I, A]; akalabrutynib (dodanie obinutuzumabu jest opcją) [III, A]; zanubrutynib [III, A]; wenetoklaks + obinutuzumab jako alternatywa dla ibrutynibu [I, A] (<i>mimo że dotychczas nie wykazano przewagi w przeżyciu całkowitym</i>). • Pacjenci z podgrupy <i>unfit</i> lub starsi z niemutowanym <i>IgHV</i> i bez mutacji <i>TP53</i> lub <i>del(17p)</i> powinni być leczeni jednym ze schematów: wenetoklaks + obinutuzumab [I, A]; akalabrutynib (dodanie obinutuzumabu jest opcją) [I, A]; zanubrutynib [I, A]; ibrutynib [I, A], po odpowiedniej ocenie kardiologicznej; ibrutynib + wenetoklaks [I, B], po odpowiedniej ocenie kardiologicznej. • Pacjenci z mutacją <i>TP53</i> lub delecją 17p powinni być leczeni jednym z następujących schematów: preferencyjnie inhibitor BTK – akalabrutynib [I, A]; zanubrutynib [III, A]; ibrutynib [I, A]; wenetoklaks (leczenie ciągłe) [III, A]; ibrutynib + wenetoklaks (szczególnie u młodszych pacjentów) [III, A]; wenetoklaks + obinutuzumab [III, A]; idelalizyB+Rytuksymab, jeśli inne opcje są niedostępne lub nieodpowiednie [II, B]. 				
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und	<p>Wybór schematu leczenia: Opcje terapii w pierwszej linii terapii obecnie zmieniają się i poszerzają. Obecnie uważa się, że w wyborze leczenia istotne są czynniki ryzyka genetycznego: <i>del(17p13)</i> lub mutacja <i>TP53</i>; złożony kariotyp (3 lub więcej aberracji); status <i>IgHV</i> niemutowany</p> <p>Chorzy z brakiem <i>del(17p)</i>/mutacji <i>TP53</i>, brakiem złożonego kariotypu</p>				

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p>Medizinische Onkologie, 2024 (DGHO 2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • preferowaną opcją leczenia powinna być czasowo ograniczona terapia wenetoklaks + obinutuzumab (12 cykli). Również czasowo ograniczona, wyłączna dostna terapia oparta na skojarzeniu ibrutynib + wenetoklaks jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu, szczególnie u młodszych pacjentów bez lub z jedynie niewielkimi chorobami współistniejącymi o podłożu kardiologicznym i ze zmutowanym statusem <i>IgHV</i>. • W przypadku znacznego upośledzenia funkcji nerek (GFR < 30 ml/min) lub chęci zastosowania wyłącznie terapii doustnej, względnie przy problemach logistycznych i/lub biologicznych dotyczących fazy wstępnego dawkowania wenetoklaksu, należy rozważyć jako terapię pierwszego rzutu doustną terapię ciągłą z zastosowaniem inhibitora BTK drugiej generacji – akalabrutynibu lub zanubrutynibu – u tej grupy pacjentów. • W przypadku przeciwwskazań do tych leków (np. migrena w wywiadzie, bóle głowy i ryzyko cefalalgii przy akalabrutynibie) albo na wyraźne życzenie pacjenta (np. preferencja jednej tabletki dziennie ibrutynibu w porównaniu do dwukrotnego podawania akalabrutynibu lub 4 kapsułek zanubrutynibu dziennie), możliwe jest również zastosowanie ibrutynibu. Należy jednak wyraźnie poinformować o zwiększonej kardiotoksyczności ibrutynibu w porównaniu z inhibitorami BTK drugiej generacji. • W przypadku ciężkich chorób serca (np. komorowe zaburzenia rytmu) skojarzenie wenetoklaks + obinutuzumab jest preferowaną opcją, natomiast przy niewydolności nerek pierwszeństwo powinna mieć terapia oparta na BTKi. • U pacjentów, którzy nie chcą leczenia inhibitorami szlaków sygnałowych lub są do niego niezakwalifikowani (np. ze względu na połączenie ciężkiej niewydolności serca i nerek), w wyjątkowych przypadkach można jeszcze zastosować chemioimmunoterapię – w zależności od stanu ogólnego i wieku pacjenta: chlorambucyl/obinutuzumab, bendamustyna/rytuksymab (bendamustyna w dawce zmniejszonej do 70 mg/m², dzień 1 i 2) lub FCR (przeciwwskazane przy niewydolności nerek). Należy jednak wyraźnie podkreślić, że skuteczność tego typu leczenia jest znacząco niższa i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) krótszy w porównaniu z terapią opartą na inhibitorach BTK lub BCL2. • W przypadku bardzo dużej masy guza (np. hiperleukocytoza, limfadenopatia >10 cm) możliwe jest także chemioterapeutyczne zmniejszenie masy guza przy użyciu leków alkilujących, takich jak bendamustyna – w ramach indywidualnej decyzji klinicznej. <p><u>Chorzy z niezmutowanym statusem <i>IgHV</i>, bez innych czynników wysokiego ryzyka genetycznego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na korzystne wyniki badań, u pacjentów z niezmutowanym <i>IgHV</i> zaleca się równorzędnie: terapię ciągłą opartą na inhibitorach BTK drugiej generacji (akalabrutynib ± obinutuzumab, zanubrutynib), lub czasowo ograniczoną terapię z zastosowaniem wenetoklaksu z obinutuzumabem albo ibrutynibu z wenetoklaxsem. • U pacjentów, którzy nie chcą lub nie kwalifikują się do terapii inhibitorami szlaków sygnałowych, w wyjątkowych przypadkach można zastosować klasyczne schematy: chlorambucyl/obinutuzumab, bendamustyna/rytuksymab lub FCR, przy czym należy wyraźnie zaznaczyć znacznie mniejszą skuteczność tych opcji <p><u>Chorzy z del(17p)/mutacją <i>TP53</i> i/lub złożonym kariotypem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezależnie od ogólnego stanu pacjenta, zaleca się preferencyjnie ciągłą terapię z zastosowaniem inhibitora BTK, przede wszystkim akalabrutynibu lub zanubrutynibu. W przypadku przeciwwskazań do tych leków możliwe jest zastosowanie ibrutynibu jako alternatywy. • Alternatywnie – szczególnie w przypadku braku możliwości stosowania BTKi – można zastosować: wenetoklaks z obinutuzumabem (przez 12 cykli) lub ciągłą monoterapię wenetoklaxsem.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaxsem lub z wenetoklaxsem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Lymphoma Research Foundation, 2024 (LRF 2024)	<p>Zalecenia dotyczące leczenia 1 linii CLL</p> <ul style="list-style-type: none"> Odradza się stosowanie tradycyjnych leków chemioterapeutycznych, takich jak fludarabina, cyklofosfamid, bendamustyna i chlorambucyl. Nie zaleca się stosowania tradycyjnej chemioimmunoterapii w CLL/SLL, ponieważ randomizowane badania fazy 3 jednoznacznie wykazały, że terapie celowane: wydłużają czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), a w niektórych przypadkach – również całkowite przeżycie (OS). Historycznie schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) był rozważany dla młodych, sprawnych pacjentów z niskim ryzykiem CLL/SLL (zmutowany gen <i>IgHV</i>, brak del(17p)/del(11q)), u których istniał potencjał funkcjonalnego wyleczenia (54% pacjentów bez progresji po ponad 12 latach). Jednak obecnie nie zalecamy stosowania FCR, ze względu na: dostępność skutecznych alternatywnych terapii, długotrwałą immunosupresję, ryzyko wtórnych nowotworów (np. wtórna mielodysplazja/ostra białaczka szpikowa występuje u ok. 5% pacjentów). W przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia CLL/SLL, rekomendowane są terapie celowane, takie jak: wenetoklaks + obinutuzumab, akalabrutynib z/bez obinutuzumabu, zanubrutynib. Obecnie brak danych z badań prospektywnych bezpośrednio porównujących skuteczność tych opcji w leczeniu pierwszego rzutu CLL/SLL, dlatego nie można wskazać jednej standardowej terapii początkowej. Na dzień publikacji, oczekiwane są również wyniki badania fazy 3 <i>AMPLIFY</i>, porównującego schematy: akalabrutynib + wenetoklaks z/bez obinutuzumabu vs. chemioimmunoterapię u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL/SLL. W związku z tym, połączenie akalabrutynibu z wenetoklaksem może wkrótce stać się atrakcyjną opcją dla pacjentów, którzy: preferują terapię ograniczoną czasowo, wolą leczenie doustne, a ich stan kliniczny i stosowane leki współistniejące czynią ich odpowiednimi kandydatami do terapii opartej na BTKi.
British Society for Haematology, 2022 (BSH 2022)	<p>Zalecenia dotyczące leczenia 1 linii CLL</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 pacjentów <i>fit</i> bez mutacji <i>TP53</i> skojarzenie wenetoklaks + obinutuzumab może być stosowane i refundowane poprzez <i>Cancer Drug Fund</i> u pacjentów <i>fit</i> bez mutacji <i>TP53</i> i z mutacją <i>IgHV</i> chemioimmunoterapia FCR pozostaje akceptowalną terapią początkową (bendamustyna + rytuksymab lub chlorambucyl + obinutuzumab nie są już zalecane) [IB] 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 <i>TP53</i> [IB] monoterapia ibrutynibem jest opcją leczenia w pierwszej linii dla wszystkich pacjentów z lub bez mutacji <i>TP53</i> [IB] obecnie nie ma miejsca dla zastosowania skojarzenia BTKi/BCL2i w I linii leczenia CLL o standardowym ryzyku poza badaniami klinicznymi
French CLL Study Group, 2020 (FILO 2020)	<p>Chorzy, u których nie stwierdza się mutacji <i>TP53</i>:</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>.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>u chorych z mutacją genu <i>IgHV</i> bez przeciwwskazań do zastosowania fludarabiny</u> 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). • <u>pacjentom bez mutacji genu <i>IgHV</i> bez przeciwwskazań do zastosowania fludarabiny</u> można zaproponować ibrutynib lub schemat FCR (w dawkowaniu opisanym powyżej) • <u>u chorych z przeciwwskazaniami do terapii fludarabiną i potwierdzoną obecnością mutacji genu <i>IgHV</i></u> standardem postępowania jest zastosowanie chemioimmunoterapii – bendamustyna + rytuksymab (BR) lub obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB). Pozostałe opcje terapeutyczne obejmują podanie ibrutynibu lub skojarzenie obinutuzumab + wenetoklaks (G-WEN) • <u>chorym z przeciwwskazaniami do terapii fludarabiną i bez mutacji genu <i>IgHV</i></u> należy proponować ibrutynib lub skojarzenie obinutuzumab + wenetoklaks. Zastosowanie chemioimmunoterapii w tej grupie chorych (OBI+CHB lub BR) może być konieczne z uwagi na brak refundacji ibrutynibu i G-WEN, jednak postępowanie to nie przynosi znaczących korzyści klinicznych <p><u>Chorzy ze stwierdzoną mutacją <i>TP53</i></u>: zaleca się stosowanie ibrutynibu, a jeśli występują przeciwwskazania do jego podania wenetoklaksu lub skojarzenia rytuksymab + idelalizyb</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

2.7.4 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 17/06/2025) objęte są dla:

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

Należy przy tym zauważyć, że leczenie zanubrutynibem w monoterapii i obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem refundowane jest wyłącznie dla pacjentów z grup *unfit*, co zobrazowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. 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+CHB	WEN+OBI	IBR+WEN	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>):	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
• <i>fit</i>	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
• <i>unfit</i>	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

* **Kryteria dla terapii OBI+CHB:** 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, cyklofosfamid, rytuksymab*) zdefiniowane jako: wiek 65 lat i powyżej albo wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych 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.

Poniżej podsumowano główne założenia programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do załącznik B.79 do MZ 17/06/2025; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 10.4).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 11. Główne założenia programu lekowego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 17/06/2025) dotyczące leczenia I linii CLL.

Założenia programu lekowego	akalabrutynib	ibrutinib	obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem	wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem	ibrutinib w skojarzeniu z wenetoklaksem	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 	<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 skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Założenia programu lekowego	akalabrutynib	ibrutinib	obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem	wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem	ibrutinib w skojarzeniu z wenetoklaksem	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 wyłączenia	<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, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 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 niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii 					

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Założenia programu lekowego	akalabrutynib	ibrutynib	obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem	wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem	ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem	zanubrutynib
				<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) 		

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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 17/06/2025).

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

Tabela 12. 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 CLL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem 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 skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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
Antymetabity			
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 skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

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.

Obciążenie chorobą

Projekt *Global Burden of Disease* (GBD) to inicjatywa, w ramach której przez lata zbierano i analizowano dane dotyczące zdrowia populacji, umożliwiające ilościowe określenie obciążenia różnymi chorobami na poziomie globalnym, regionalnym oraz krajowym. Na podstawie danych z GBD przeprowadzono analizę obciążenia związanego z CLL w latach 1990–2021 na świecie oraz projekcję tego obciążenia do 2035 roku. Wśród kluczowych wskaźników uwzględnionych w badaniu znalazły się: zapadalność, umieralność oraz DALY (z ang. *Disability-Adjusted Life Years* – lata życia skorygowane o niesprawność). 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.

Zgodnie z danymi GBD, w latach 1990-2021 bezwzględna liczba przypadków CLL wzrosła z 57 961 (95% CI: 53 100; 61 681) do 98 330 (95% CI: 98 330; 132 718), co stanowi około 70% wzrost. Jednocześnie standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności (ASIR, z ang. *age-standardized incidence rate*) zmniejszył się z 1,55 (95% CI: 1,41; 1,64) do 1,39 (95% CI: 1,16, 1,56)/ 100 000 ludności. Najwyższy standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia (ASPR, z ang. *age-standardized prevalence rate*) odnotowano w Europie Zachodniej – 20,56 (95% CI: 18,51; 22,24), natomiast najniższy w Oceanii – 0,02 (95% CI: 0,01; 0,04). **Podobnie liczba zgonów wzrosła z 29 278 do 45 573**, mimo spadku standaryzowanego względem wieku współczynnika umieralności (ASDR, z ang. *age-standardized death rate*) z 0,83 do 0,55/ 100 000 ludności. Współczynnik ASDR wahał się od 0,22 (95% CI: 0,13; 0,27) w Oceanii do 0,95 (95% CI: 0,82; 1,04) w Europie Zachodniej. **Liczba lat życia skorygowanych niesprawnością wzrosła z 715 876 do 1 002 495**, jednak ponownie standaryzowany względem wieku wskaźnik DALY zmniejszył się z 18,10 do 11,81/ 100 000 ludności (średnioroczna zmiana procentowa, -1,52). **W latach 1990-2021 globalne standaryzowane względem wieku wskaźniki ASIR, ASPR, ASDR oraz DALY dla CLL wzrosły we wszystkich grupach wyznaczonych wg wartości wskaźnika SDI (z ang. *Socio-demographic Index*), jednak zaobserwowano, że obciążenie chorobą było nieproporcjonalnie wyższe w Ameryce**

Północnej o wysokich dochodach oraz w Europie Zachodniej. Ocenia się, że kraje o wysokim SDI (wysoko rozwinięte) konsekwentnie wykazują wyższe standaryzowane względem wieku wskaźniki zapadalności i rozpowszechnienia, co w dużej mierze odzwierciedla lepsze systemy nadzoru onkologicznego, powszechny dostęp do opieki zdrowotnej oraz wyższą świadomość zdrowotną społeczeństwa. W takich warunkach wcześniejsze wykrywanie, kompleksowe gromadzenie danych i wydłużone przeżycie przyczyniają się do wyższego odnotowanego obciążenia – szczególnie w zakresie rozpowszechnienia – mimo spadku standaryzowanych względem wieku wskaźników umieralności i DALY. Projekcje sugerują, że ASIR wzrośnie z 2,141 (95% CI: 2,086; 2,197) w 2021 r. do 2,207 (95% CI: 1,859; 2,554)/ 100 000 ludności w roku 2035, a standaryzowany względem wieku wskaźnik DALY i ASDR spadną z odpowiednio 38,936 (95% CI: 38,936; 38,936) do 15,399 (95% CI: 10,499; 20,300) i z 0,873 (95% CI: 0,866; 0,880) do 0,685 (95% CI: 0,633; 0,737) (Zhu 2025). Wg danych GBD w Polsce w 2021 r. współczynnik zapadalności na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosił 7,02 (95% CI: 6,25; 7,8)/ 100 tys. osób, a chorobowość była równa 41,49 (95% CI: 37,09; 46,31)/ 100 tys. u obu płci. Wskaźnik DALY chorych na CLL wynosił w Polsce w 2021 r. 58,23 (95% CI: 52,1; 64,31). **W latach 1990-2021 zaobserwowano znaczny, kilkukrotny wzrost obciążenia chorobowego, mierzonych za pomocą wskaźników DALY u polskich chorych na CLL (GBD 2024).**

Jednocześnie prognozuje się znaczny wzrost bezwzględnego globalnego obciążenia CLL – szacuje się, że liczba nowych przypadków wzrośnie o 16,5% – z 169 172 (95% CI: 165 180; 173 164) w 2021 roku do 197 125 (95% CI: 166 969; 227 281) w roku 2035. Przewidywany jest także wzrost rozpowszechnienia o 20,2% – z 1 220 917 (95% CI: 1 218 751; 1 223 082) do 1 467 077 (95% CI: 840 400; 2 093 754). Z drugiej strony, przewiduje się spadek liczby lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) o 50,3% – z 3 072 612 (95% CI: 3 069 176; 3 076 048) do 1 373 824 (95% CI: 936 607; 1 811 040). Liczba zgonów ma zmniejszyć się o 11,3% – z 68 891 (95% CI: 68 111; 69 672) do 61 132 (95% CI: 56 454; 65 809) (Zhu 2025).

Koszty pośrednie

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

leczniczego Venclxyto (wenetoklaks) (AOTMiT AWA 294/2020) [tj. przyjęto, że przewlekła białaczka limfocytowa stanowi około 70% białaczek limfatycznych] oraz dane prezentowane na portalu statystycznym ZUS.

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie danych uzyskanych z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w 2024 roku wydano 2 761 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 42 622. Liczba ta jest podobna w porównaniu z rokiem poprzednim (ZUS 2025). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91 i C91.1 (ZUS 2025).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej		Liczba zaświadczeń lekarskich	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
2024	60 889	42 622	3 944	2 761
2023	62 260	43 582	3 793	2 655
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 2024 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C91.1 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymały 104 osoby, natomiast orzeczenia ponowne otrzymały 52 osoby.** Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem CLL zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C91 i C91.1 (ZUS 2025).

rok	Pierwszorazowe		Ponowne	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
2024	149	104	74	52
2023	150	105	79	55
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 przyznanie renty chorobowej. Oszacowano, że **w roku 2024 ogółem wydano 73 pierwszorazowe i 167 ponownych orzeczeń rentowych związanych z rozpoznaniem CLL**. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C91 i C91.1 (ZUS 2025).

rok	Pierwszorazowe		ponowne	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
ogółem				
2024	104	73	239	167
2023	120	84	271	190
2022	101	71	291	204
2021	116	81	314	220

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

rok	Pierwszorazowe		ponowne	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
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				
2024	11	8	24	17
2023	14	10	31	22
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				
2024	65	46	121	85
2023	73	51	137	96
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				
2024	28	20	94	66
2023	33	23	103	72
2022	29	20	85	60
2021	26	18	109	76
2020	26	18	132	92

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

rok	Pierwszorazowe		ponowne	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
2019	26	18	115	81
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 2023 roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: C91.1 przyznano 36 osobom, w tym 14 kobietom i 21 mężczyznom. Liczba orzeczeń nie różniła się znacząco w stosunku do roku 2022, gdzie rentę przyznano 26 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznań ICD-10: C91 i C91.1 (ZUS 2025).

rok	C91				C91.1*			
	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
2023	51	30	20	1	36	21	14	1
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.

Koszty bezpośrednie

Jak oszacowano ponad 90% wydatków na refundację świadczeń w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” dotyczy substancji czynnych. Przykładowo, w 2023 roku wartość refundacji leków wyniosła 301,7 mln zł, a wartość świadczeń – 16,0 mln zł. Średni koszt leczenia chorego na CLL do momentu progresji choroby w leczeniu I linii

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

(oszacowany w analizach zakończonych w listopadzie 2024 r.) waha się od 62 640 zł dla schematu skojarzonego obinutuzumab z chlorambucylem do 478 071 zł dla terapii zanubrutynibem. **W porównaniu kosztów leczenia I linii najtańszymi schematami z perspektywy płatnika publicznego były schematy stosowane w sposób ograniczony w czasie, a najdroższymi te stosowane w sposób ciągły** (Janiszewska 2025). Co istotne, czas trwania terapii może się znacznie wydłużyć w przypadku monoterapii, gdzie leczenie zazwyczaj kontynuowane jest aż do progresji choroby lub wystąpienia istotnej toksyczności. Dodatkowo, konieczność ciągłego monitorowania chorych w trakcie stosowania terapii stanowi dodatkowe obciążenie kosztowe dla publicznego systemu opieki zdrowotnej (Lorenzovici 2023). Przykładowo, w badaniach wykazano, że ryzyko wystąpienia TLS oraz związane z nim monitorowanie, wymagane podczas terapii skojarzonej wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem wiążą się ze znacznym zużyciem zasobów systemu opieki zdrowotnej oraz obciążeniem kosztowym. W niektórych przypadkach pacjenci muszą pokonywać duże odległości do ośrodków leczenia, co może stanowić dla nich istotne obciążenie i przyczyniać się do kosztów pośrednich (Rogers 2021, Rogers 2022).

Przewidywany dalszy wzrost liczby pacjentów wymagających leczenia CLL w nadchodzących latach doprowadzi do zwiększenia kosztów leczenia i może stanowić istotne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia. W tym kontekście ważną rolę w kontroli wydatków mogą odegrać terapie o ograniczonym czasie trwania (Janiszewska 2025).

2.9 Wpływ choroby na jakość życia

Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów. U osób z CLL stwierdza się znaczne obniżenie zdrowotnej jakości życia (HRQoL) w porównaniu z populacją ogólną. Obserwuje się zmiany w zakresie zwiększonej męczliwości, 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 widocznym jest, że chorzy na CLL charakteryzują 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).

Badania wykazały, że stopień zaawansowania choroby (oceniany na podstawie skali *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] lub klasyfikacji Rai/Bineta) ma istotny wpływ na HRQoL. U pacjentów z bardziej zaawansowaną postacią CLL stwierdzono istotnie niższe wyniki w zakresie dobrostanu fizycznego, funkcjonalnego i ogólnego (na podstawie skali FACT-G). Dodatkowo, gorszy status ECOG koreluje ze

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

spadkiem łącznej punktacji w skali EQ-5D oraz pogorszeniem wyników w poszczególnych domenach, takich jak ból/dyskomfort, mobilność i codzienne aktywności (*Pashos 2013, Shanafelt 2007*). **Wyniki te podkreślają konieczność hamowania postępu choroby w celu zachowania i/lub poprawy jakości życia pacjentów.**

2.10 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). 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. 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 zalecają oznaczanie obecności delecji 17p oraz mutacji *TP53* w ramach rutynowej diagnostyki chorych ze względu na istotne, obciążające znaczenie dla rokowania.

Chociaż w przeszłości chemioterapia skojarzona z immunoterapią była powszechnie stosowana jako leczenie I linii i w przypadku nawrotów, obecnie preferowaną formą leczenia pierwszoliniowego są terapie oparte na inhibitorach BTK, takich jak m.in. akalabrutynib. Znalazło to odzwierciedlenie w aktualnie obowiązującym programie lekowym „*Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)*” (B.79), gdzie w I linii leczenia CLL, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) oraz lub status mutacji *IgHV* finansowaniem objęte są nie tylko obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, ale również wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem oraz akalabrutynib i zanubrutynib w monoterapii. Ponadto w populacji pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV* finansowana jest monoterapia ibrutynibem. Leki objęte finansowaniem stosowane są w różny sposób. Spośród nich szczególnie należy wyróżnić terapię ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem, która podobnie jak oceniane skojarzenie jest schematem, gdzie leczenie jest ograniczone w czasie i w skład którego wchodzi inhibitor BTK. Innymi schematami stosowanymi przez ograniczony czas są skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem (tj. schemat bez udziału chemioterapii) i skojarzenie obinutuzumab

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

w skojarzeniu z chlorambucylem (tj. chemioimmunoterapią). Pozostałe terapie (akalabrutynib, ibrutynib i zanabrutynib) stosowane są w sposób ciągły.

Co istotne, ponad 90% wydatków na refundację świadczeń w ramach programu lekowego B.79 dotyczy substancji czynnych, jednak najniższe wydatki wiązały się ze schematami terapii ograniczonymi czasowo, natomiast najwyższe – z leczeniem prowadzonym w sposób ciągły. Z perspektywy systemu ochrony zdrowia terapie czasowo ograniczone pozwalają na znaczną optymalizację wykorzystania zasobów medycznych, ponieważ skrócenie okresu leczenia zmniejsza liczbę wizyt kontrolnych, hospitalizacji i badań, odciążając lekarzy i placówki medyczne. Skrócenie czasu terapii przyczynia się również do zmniejszenia obciążenia organizmu pacjenta, prowadzi do zmniejszenia liczby działań niepożądanych oraz szybszego powrotu do codziennego życia. Pacjenci, często obarczeni współchorobowością, nie są związani z długotrwałą terapią i mogą skupić się na leczeniu chorób współistniejących. Stosowanie schematów o ograniczonym czasie leczenia umożliwia osiągnięcie głębokiej remisji, co prowadzi do długotrwałej stabilizacji stanu zdrowia i skutecznie opóźnia konieczność wdrożenia terapii kolejnych linii. Przewidywany dalszy wzrost liczby pacjentów wymagających leczenia CLL w nadchodzących latach doprowadzi do zwiększenia kosztów leczenia i może stanowić istotne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia. W tym kontekście ważną rolę w kontroli wydatków mogą odegrać terapie o ograniczonym czasie trwania.

W związku z powyższym istnieje potrzeba objęcia refundacją w I linii leczenia CLL innych schematów leczenia o ustalonym czasie trwania, które mogą wydłużyć przeżycie wolne od progresji choroby w tak zróżnicowanej populacji pacjentów, a jednocześnie charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, w tym zmniejszonym ryzykiem zdarzeń sercowych i zespołu rozpadu guza. Odpowiedzią na tę niezaspokojoną potrzebę kliniczną jest objęcie refundacją skojarzenia akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab. Schemat ten był oceniany w badaniu *AMPLIFY*, w którym wykazano, że w porównaniu z chemioimmunoterapią z wyboru badacza istotnie opóźnił progresję choroby i poprawiał przeżycie, nie powodując przy tym istotnych zmian w przewidywalnym i możliwym do opanowania profilu bezpieczeństwa leków wchodzących w skład schematu.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL (*ChPL Calquence 2025*).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu 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*, z kryteriami tożsamymi dla populacji objętej leczeniem m.in. ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego muszą zostać spełnione wszystkie kryteria ogólne:

- 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 Work-shop 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 w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

Dodatkowo w przypadku kwalifikacji do skojarzenia akalabrutynibu z wenetoklaksem muszą być spełnione kryteria szczegółowe:

- 3) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;
- 4) 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.

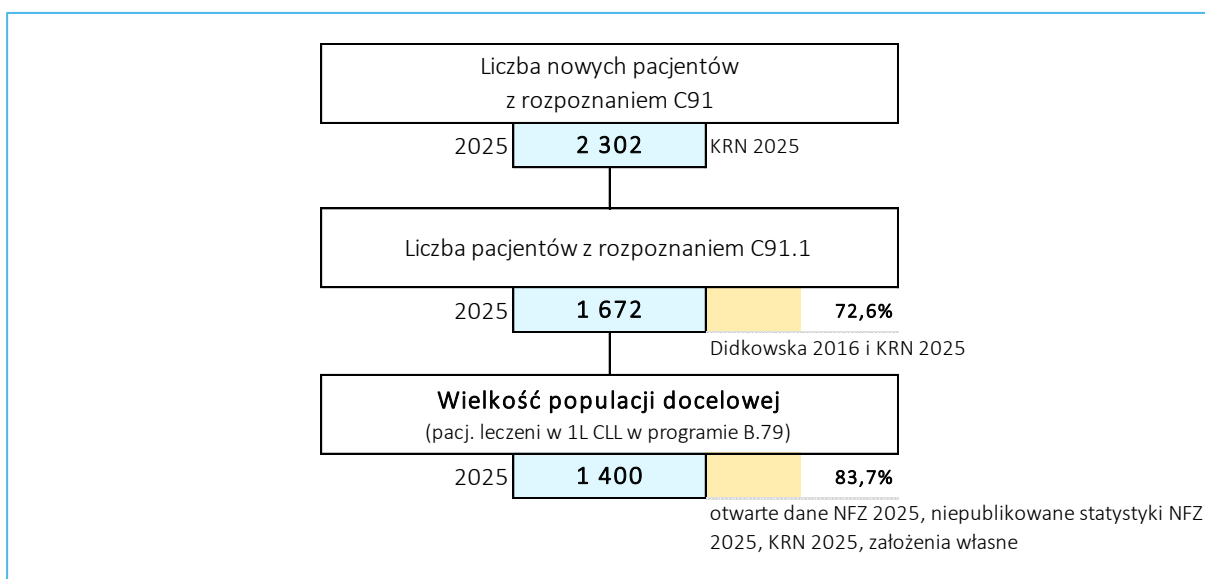
Wnioskowana populacja docelowa zawiera się zatem w populacji rejestracyjnej, a kryteria kwalifikacji do programu stanowią uszczegółowienie wskazań rejestracyjnych głównie w zakresie obecności przeciwskażeń oraz stanu sprawności chorych.

Wspominane kryteria są zatem identyczne jak w przypadku innego, analogicznego skojarzenia inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2, objętego refundacją w polskich warunkach w ramach programu lekowego, czyli skojarzenia ibrutynibu z wenetoklasem.

4 Liczebność populacji docelowej

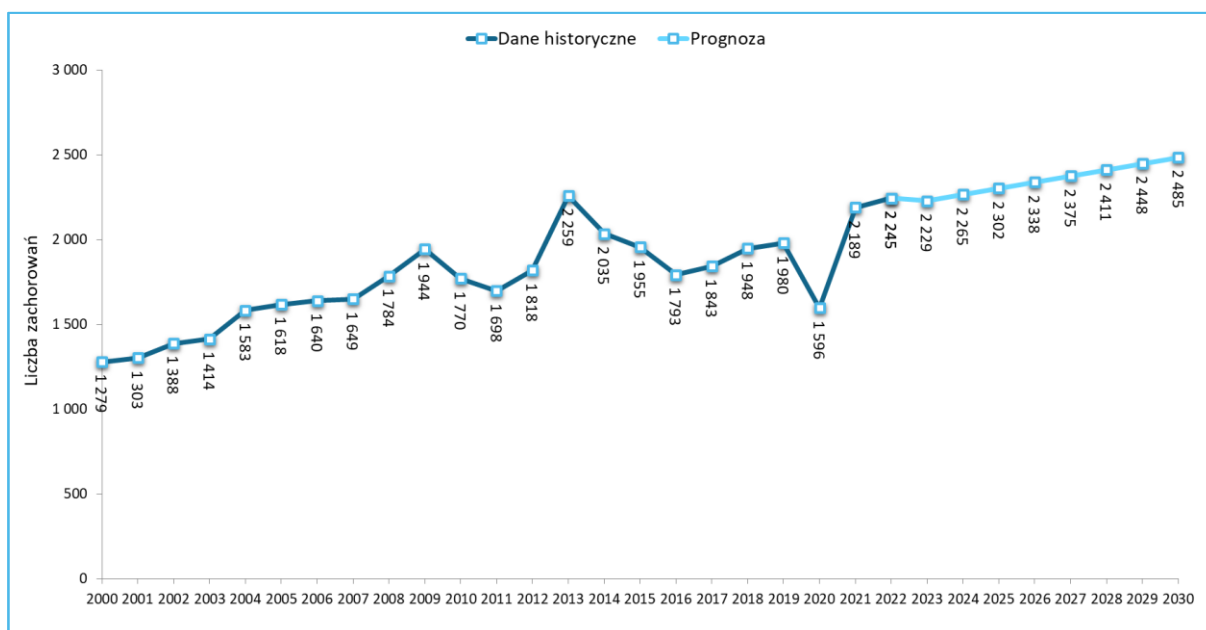
Lek Calquence w rozpatrywanym skojarzeniu z wenetoklaksem (schemat AKA+WEN) lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem (schemat AKA+WEN+OBI) wskazany jest do stosowania u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, w ramach I linii leczenia bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub status mutacji *IgHV*. Poniżej przedstawiono schemat oszacowania populacji docelowej, omówiony w kolejnych krokach w dalszej części Rozdziału.

Wykres 2. Schemat oszacowania populacji docelowej.



Określenie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Calquence rozpoczęto od oszacowania rocznej liczby nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną (ICD-10: C.91) w Polsce. W tym celu wykorzystano dane z rocznych raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (*KRN 2025*), w którym przedstawiono zapadalność (liczbę unikalnych pacjentów), którzy zgodnie z bazą Krajowego rejestru Nowotworów zachorowali na białaczkę limfatyczną w danym roku. Wykorzystane dane obejmują lata 2000-2022. Analizując przebieg wykresu zauważono wyraźne załamanie trendu wzrostowego w 2020 roku, co spowodowane jest rozpoczęciem pandemii SARS-Cov-2. Z tego względu do obliczeń wykorzystano dane raportowane dla okresu 2000-2019. Dane KRN ekstrapolowano na kolejne lata z wykorzystaniem trendu liniowego, co przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Prognozowana liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną w Polsce – na podstawie danych KRN.



Prognozowana wg danych KRN liczba nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosi 2 302 pacjentów w 2025 roku. Na podstawie danych przedstawionych przez *Didkowska 2016* oszacowano, że wśród pacjentów z rozpoznaniem C91 u 72,6% 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 1 672 chorych.

Liczba nowych pacjentów leczonych na przewlekłą białaczkę limfocytową w 1 linii w ramach programu lekowego w horyzoncie analizy (07.2026-07.2tylk028)

W poprzednim kroku oszacowano liczbę pacjentów przewlekłą białaczką limfocytową, natomiast w dalszym etapie przybliżono liczbę chorych realnie poddawanych leczeniu w programie B.79 w pierwszej linii. W oszacowaniu wykorzystano ogólnodostępne dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z CLL leczonych poszczególnymi terapiami w ramach programu lekowego w 2024 roku (Tabela 17).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 17. Udziały schematów stosowanych u polskich pacjentów z CLL w roku 2024 w ramach programu lekowego (otwarte dane NFZ 2025).

Schemat leczenia	Linia leczenia	Liczba pacjentów w 2024 r.
monoterapia akalabrutynibem	I	578
	II lub kolejna	410
ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem	I	240
obinutuzumab z chlorambucylem	I	52
monoterapia wenetoklaksem	II lub kolejna	99
wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem	I	680
wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem	II lub kolejna	856
monoterapia zanubrutynibem	I	309
	II lub kolejna	266
monoterapia ibrutynibem	I	562
	II lub kolejna	429

Sumarycznie, liczba chorych leczonych w ramach pierwszej linii w programie lekowym wyniosła 2 421 pacjentów w 2024 roku. Liczba ta dotyczy jednak pacjentów nowo włączonych na leczenie jak i kontynuujących terapię, stąd do oszacowania liczby pacjentów nowo włączanych na leczenie wykorzystano statystyki NFZ dotyczące pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.79 (Niepublikowane statystyki NFZ 2025).

Na podstawie obu przytoczonych źródeł i wykorzystując liczebność pacjentów włączonych na leczenie wenetoklaksem w roku 2024 zgodnie z niepublikowanymi statystykami NFZ (por. *AE Calquence 2025*) oszacowano, że liczba pacjentów nowo włączanych na leczenie 1 linii wyniesie 1 400 pacjentów w roku 2025. Zestawienie dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej dla 2025 roku przedstawia Tabela 18. Szczegółowe informacje dotyczące kroków oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w analizie ekonomicznej *AE Calquence 2025*.

Tabela 18. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej.

Parametr	Rok 2025
Prognozowana liczba pacjentów z rozpoznaniem C.91 (KRN 2025)	2 302
Odsetek pacjentów z rozpoznaniem C.91.1: 72,6% (KRN 2025, Didkowska 2016)	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C.91.1	1 672
Pacjenci leczeni w pierwszej linii w ramach programu B.79: 83,7% (otwarte dane NFZ 2025, niepublikowane statystyki NFZ 2025, założenia własne)	

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Parametr	Rok 2025
Liczebność populacji docelowej	1 400

Ostatecznie, w rozpatrywanym horyzoncie czasowym **obecna wielkość populacji docelowej (rok 2025)** wynosi 1 400 pacjentów.

5 Opis ocenianej interwencji – Calquence (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu

Produkt leczniczy Calquence® (akalabrutynib) jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, z ang. *Brutons Tyrosine Kinase inhibitor*) drugiej generacji. 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. Akalubrutynib, jako inhibitor BTK drugiej generacji został zaprojektowany go tak, by był bardziej selektywny względem BTK niż inhibitor pierwszej generacji, co przekłada się na lepszy profil bezpieczeństwa i mniejszą liczbę działań niepożądanych. Ze względu na większą selektywność wobec BTK, zastosowanie akalabrutynibu wiąże się z niższym ryzykiem działań niepożądanych sercowo-naczyniowych, takich jak np. migotanie przedsionków i nadciśnienie.

W USA akalabrutynib jest zarejestrowany już od 2017 r., a dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej lek ten uzyskał w 23 lipca 2020 r. we wskazaniu do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL), wcześniej nie leczonych, lub którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. 25 kwietnia 2025 r. komitet *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) przy EMA wydał pozytywną rekomendację dla rozszerzenia wskazań rejestracyjnych dla leku Calquence o stosowanie w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (*CHMP Calquence 2025*). Rozszerzenie to zostało zatwierdzone decyzją Komisji Europejskiej z dnia 2 czerwca 2025 r. (*KE Calquence 2025*).

Wnioskowaną interwencję stanowi produkt leczniczy Calquence® 100 mg tabletki powlekane, 60 tabletek.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

5.1 Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Calquence z dnia 28 lipca 2025 r. (*ChPL Calquence 2025*). Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Venclyxto (*ChPL Venclyxto 2025*) zamieszczono w załączniku 10.2.2., natomiast opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Gazyvaro (*ChPL Gazyvaro 2024*) zamieszczono w załączniku 10.2.3.

Tabela 19. Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib).

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
Zagadnienia rejestracyjnej	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/20/1479/001 EU/1/20/1479/002
Zagadnienia rejestracyjnej	Daty
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 5 listopada 2020 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 28 lipca 2025 r.
Zagadnienia rejestracyjnej	Grupa farmakoterapeutyczna
Zagadnienia rejestracyjnej	Kod ATC
Zagadnienia rejestracyjnej	Dostępne preparaty

Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

**Właściwości
farmakodynamiczne i
farmakokinetyczne**

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*, BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyту 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® wynosiła 25%.

Wpływ pokarmu na akalabrutynib

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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

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

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych pomiędzy 408 pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 60 do 89 ml/min/1,73 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Akalabrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W specjalnych badaniach dotyczących zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby (n=6), ekspozycja na akalabrutynib (AUC) była większa 1,9-krotnie, 1,5-krotnie i 5,3-krotnie, odpowiednio u osób z łagodnymi (n=6) (klasa A wg

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

Wskazanie

skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (n=6) (klasa B wg skali Childa-Pugha) i ciężkimi (n=8) (klasa C wg skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie wykazano jednak istotnego wpływu na markery zdolności eliminacji leków, więc wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby był prawdopodobnie niedoszacowany w tym badaniu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetycznych pomiędzy osobami z łagodnymi (n=79) i umiarkowanymi (n=6) zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od 1,5 do 3 razy GGN i dowolna aktywność AspAT) a osobami z prawidłową (n=613) czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność AspAT w GGN).

- Produkt leczniczy Calquence w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL).
- **Produkt leczniczy Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL).**
- Produkt leczniczy Calquence w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.
- Produkt leczniczy Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT).
- Produkt leczniczy Calquence w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK.

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

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Calquence stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 200 mg).

Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego Calquence wynosi około 12 godzin.

W przypadku schematów leczenia skojarzonego należy zapoznać się z Charakterystyką każdego produktu leczniczego w celu uzyskania informacji dotyczących dawkowania (szczegółowe informacje dotyczące schematów leczenia skojarzonego, patrz punkt 5.1 ChPL).

Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu

Leczenie produktem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu należy kontynuować do czasu progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub ukończenia 14 cykli leczenia (każdy cykl trwa 28 dni).

Podawanie produktu leczniczego Calquence należy rozpocząć w 1. dniu 1. cyklu i podawać łącznie przez 14 cykli. Wenetoklaks należy podawać w 1. dniu 3. cyklu łącznie przez 12 cykli, począwszy od dawki 20 mg i zwiększając ją co tydzień do dawki 50 mg, 100 mg, 200 mg i ostatecznie do 400 mg.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

Jeśli produkt leczniczy Calquence jest podawany w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem, obinutuzumab należy podać w dawce 100 mg w 1.dniu 2. cyklu, a następnie w dawce 900 mg, którą można podać w 1. lub 2. dniu. Obinutuzumab należy podawać w dawce 1 000 mg w 8. i 15. dniu 2. cyklu, a następnie w dawce 1 000 mg w 1. dniu cykli od 3. do 7. Obinutuzumab podaje się łącznie przez 6 cykli.

Dostosowanie dawki**Działania niepożądane 3 4**

Zalecane modyfikacje dawkowania produktu Calquence z powodu wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 . stopnia u pacjentów otrzymujących Calquence w monoterapii i Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem przedstawiono w tabeli 1. Zalecane modyfikacje dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . u pacjentów otrzymujących Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przedstawiono w tabeli 2 w ChPL.

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych*

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
Toksyczności niehematologiczne w stopniu nasilenia 3. lub wyższym	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
	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.

Należy zapoznać się z Charakterystyką każdego produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z produktem Calquence, aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań toksycznych.

Interakcje

Zalecenia dotyczące stosowania produktu Calquence® z inhibitorami lub induktorami CYP3A oraz lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego przedstawiono w tabeli przedstawiono w tabeli 3 (patrz punkt 4.5 ChPL).

Tabela 3. 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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

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

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 (patrz punkt 5.2 ChPL).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

	<p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha, klasa B wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące od 1,5 do 3-krotności górnej granicy normy [GGN] i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]). Jednakże, pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować pod kątem objawów toksyczności. Nie zaleca się stosowania produktu Calquence® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 3-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Ciężkie choroby serca</i></p> <p>Pacjenci z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego zostali wykluczeni z badań klinicznych z produktem leczniczym Calquence.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Calquence® u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
Przeciwwskazania	<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 (patrz punkt 4.5 ChPL). Kapsułek 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.</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

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. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

Reaktywacja wirusa

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

Zgłaszano przypadki postępującej wielogniskowej 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®.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

Zespół rozpadu guza

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Calquence® zgłaszano występowanie przypadków zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Pacjentów, u których uważa się, że istnieje ryzyko wystąpienia TLS (np. obecność choroby z dużą masą guza w punkcie początkowym), należy poddać ocenie pod kątem możliwego ryzyka wystąpienia TLS i ściśle ich monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Calquence® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w MCL zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) /zapalenia płuc. Należy monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy ze strony płuc wskazujące na ILD/zapalenie płuc (np. kaszlu, duszności lub niedotlenienia) oraz leczyć ILD/zapalenie płuc zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Inne produkty lecznicze

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A z produktem leczniczym Calquence® może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do zwiększonego ryzyka działań toksycznych. Natomiast jednoczesne podawanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do ryzyka braku skuteczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A. W przypadku krótkotrwałego stosowania tych inhibitorów (np. leków 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.

Calquence® zawiera sód

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

5.2 Obecny sposób finansowania

Aktualnie w Polsce jest refundowany akalabrutynib w monoterapii stosowany 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 17/06/2025; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 10.4). Akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu nie jest objęty finansowaniem.

Tabela 20. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 17/06/2025).

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										
<i>Acalabrutinibum</i>	Calquence, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- akalabrutynib	23000,00	24840,00	26330,40	26330,40	B.79.	bezpłatny	0

B.79 – „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)”

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Wnioskowane skojarzenie akalabrutynibu (produktu leczniczego Calquence®) z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową nie było przedmiotem oceny AOTMiT.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących akalabrutynibu (produktu leczniczego Calquence®) stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w I linii leczenia CLL przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania odnaleziono na stronach: CADTH (*CADTH/CDA-AMC 2025*), NCPE (*NCPE 2025*), NICE (*NICE 2025*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 18 sierpnia 2025 r.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla skojarzenia akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab stosowanego w I linii leczenia CLL.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Wskazanie/uwagi
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>		w toku	Wskazanie: akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab w leczeniu I linii CLL
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>		w toku	Wskazanie: akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab w leczeniu I linii CLL
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>		w toku	Wskazanie: akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab w leczeniu I linii CLL
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	–	–	–
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)</i>	–	–	–
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	–	–	–
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	–	–	–
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	–	–	–
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	–	–	–

Na portalach kanadyjskiej oraz brytyjskiej agencji HTA zamieszczono informacje o rozpoczęciu oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem i/lub bez obinutuzumabu w leczeniu I linii CLL (*CADTH/CDA-AMC 2025, NICE 2025*). Planowane wydanie rekomendacji NICE określono na 22 kwietnia 2026 r. (*NICE 2025*), natomiast w przypadku CADTH na po 12 listopada 2025 r. (*CADTH 2025*).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Eksperti irlandzkiego NCPE, po przeprowadzeniu szybkiej oceny (*rapid review*) zasadności finansowania akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem i/lub bez obinutuzumabu w leczeniu I linii CLL zdecydowali o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności kliniczno-kosztowej (*NCPE 2025*).

7 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.

Kryteria wnioskowanego programu lekowego zakładają zastosowanie akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w całej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach I linii leczenia tj. pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mutTP53) lub status mutacji *IgHV*.

W rozważanej populacji refundacyjnej tj. pacjentów bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mutTP53) oraz lub status mutacji *IgHV* w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego finansowaniem objęte są obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem oraz akalabrutynib i zanubrutynib w monoterapii. Ponadto w populacji pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mutTP53) lub niezmutowanym statusem *IgHV* finansowana jest monoterapia ibrutynibem.

Leki objęte finansowaniem w ramach obowiązującego programu lekowego stosowane są w różny sposób. Spośród nich szczególnie należy wyróżnić:

- **skojarzenie inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2** (leczenie ograniczone w czasie) – ibrutynib + wenetoklaks (IBR+VEN)
- **skojarzenie inhibitora białka antyapoptotycznego Bcl-2 z przeciwciałem anti-CD20** (leczenie ograniczone w czasie) – wenetoklaks + obinutuzumab (VEN+OBI)
- **skojarzenie przeciwciała anti-CD20 z chemioterapią** (leczenie ograniczone w czasie) – obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB)
- **inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona w monoterapii (stosowane w sposób ciągły)** – akalabrutynib (AKA), ibrutynib (IBR), zanabrutynib (ZAN).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Wszystkie grupy leków wchodzące w skład ocenianych schematów AKA+WEN oraz AKA+WEN+OBI są już zatem objęte refundacją w ramach programu lekowego, podobnie jak analogiczne skojarzenie inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2, czyli ibrutynib z wenetoklaksem (w ogólnej populacji bez względu na stan ogólny lub markery genetyczne).

Warto zaznaczyć, że w populacjach refundacyjnych dla tych terapii występują ograniczenia (definiowane kryteriami szczegółowymi dla poszczególnych terapii) związane ze kondycją zdrowotną 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): >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. 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.

Tabela 22. Schematy leczenia finansowane w programie B.79. w I linii leczenia CLL.

Strategia leczenia	Status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mutTP53) lub mutacji <i>IgHV</i>	Populacja pacjentów objęta refundacją	
		Pozostałe warunki	
IBR+WEN	leczenie ograniczone w czasie, bez udziału chemioimmunoterapii	nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej
WEN+OBI	leczenie ograniczone w czasie, bez udziału chemioterapii	nie dotyczy	<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
OBI+CHB	leczenie ograniczone w czasie, z udziałem chemioterapii	nie dotyczy	<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.
AKA	leczenie ciągłe	nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej
IBR	leczenie ciągłe	wyłącznie dla pacjentów z del17p) / mutTP53 lub niezmutowany m statusem <i>IgHV</i>	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej
ZAN	leczenie ciągłe	nie dotyczy	<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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 2.7.3). W poniższej tabeli podsumowano najnowsze wytyczne kliniczne, opublikowane po 2024 r. (tj. *ESMO 2024*, *DGHO 2024*, *GELLC 2025*, *NCCN 3.2025*, *PTHIT-PALG-CLL 2025*, *Puła 2024*; pominięto wytyczne *LRF 2024* z uwagi na brak kategoriycznych rekomendacji dotyczących poszczególnych substancji/schematów leczenia).

Tabela 23. Podsumowano najnowszych wytycznych klinicznych dot. leczenia I linii CLL.

	bez delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i>			z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie <i>TP53</i>
	niezależnie od <i>IgHV</i>	zmieniony status <i>IgHV</i>	niezmieniony status <i>IgHV</i>	
AKA+WEN±OBI	NCCN 3.2025			NCCN 3.2025
IBR+WEN	NCCN 3.2025	PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024	PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024	NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024
WEN+OBI	NCCN 3.2025	PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024	PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024	NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024
AKA±OBI	NCCN 3.2025		DGHO 2024	NCCN 3.2025
AKA		PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024	PTHIT-PALG-CLL 2025, Puła 2024, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024	PTHIT-PALG-CLL 2025, Puła 2024, GELLC 2025, DGHO 2024
IBR	NCCN 3.2025	PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024	PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024	PTHIT-PALG-CLL 2025, NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024
ZAN	NCCN 3.2025	PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024	PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024	PTHIT-PALG-CLL 2025, NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024
WEN				DGHO 2024, ESMO 2024
FCR		NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024	DGHO 2024	
B+R		GELLC 2025, DGHO 2024	DGHO 2024	
OBI+CHB		GELLC 2025, DGHO 2024	DGHO 2024	

Analizując powyższe widocznym jest, że w wytycznych rekomenduje się stosowanie:

- w populacji pacjentów bez delekcji 17p / mutacji *TP53*, niezależnie od statusu *IgHV* skojarzeń akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab, ibrutynib + wenetoklaks, wenetoklaks +

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

obinutuzumab, akalabrutynib ± obinutuzumab lub monoterapii ibrutynibem lub zanubrutynibem (*NCCN 3.2025*);

- **w populacji pacjentów bez delecji 17p / mutacji TP53 i zmienionym statusem IgHV** skojarzeń ibrutynib + wenetoklaks, wenetoklaks + obinutuzumab lub monoterapii akalabrutynibem, ibrutynibem lub zanubrutynibem (*PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024*) lub terapię w schemacie FCR (*NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024*), skojarzenie bendamustyna + rytuksymab (*GELLC 2025, DGHO 2024*) lub obinutuzumab + chlorambucyl (*GELLC 2025, DGHO 2024*);
- **w populacji pacjentów bez delecji 17p / mutacji TP53 i z niezmienionym statusem IgHV** skojarzeń ibrutynib + wenetoklaks, ibrutynib + wenetoklaks, wenetoklaks + obinutuzumab (*PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024*), akalabrutynib ± obinutuzumab (*DGHO 2024*), monoterapii akalabrutynibem (*PTHIT-PALG-CLL 2025, Puła 2024, GELLC 2025, DGHO 2024*), ibrutynibem lub zanubrutynibem (*PTHIT-PALG-CLL 2025, GELLC 2025, ESMO 2024*) lub terapię w schemacie FCR, skojarzenie bendamustyna + rytuksymab lub obinutuzumab + chlorambucyl (*DGHO 2024*);
- **w populacji pacjentów z delecją 17p / mutacją TP53** skojarzeń akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab (*NCCN 3.2025*), ibrutynib + wenetoklaks (*NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024*), wenetoklaks + obinutuzumab (*NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024, DGHO 2024*), akalabrutynib ± obinutuzumab (*NCCN 3.2025*), monoterapii akalabrutynibem (*PTHIT-PALG-CLL 2025, Puła 2024, GELLC 2025, DGHO 2024*), ibrutynibem, zanubrutynibem (*PTHIT-PALG-CLL 2025, NCCN 3.2025, GELLC 2025, ESMO 2024, ESMO 2024, DGHO 2024*) lub wenetoklaksem (*DGHO 2024, ESMO 2024*).

Rozpatrując powyższe zalecenia w kontekście rzeczywistej praktyki polskiej tj. dostępu pacjentów do opcji refundowanych należy przyjąć, że właściwe komparatory dla akalabrutynibu stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu stanowią będą leki udostępniane już w programie lekowym:

- skojarzenie ibrutynib + wenetoklaks (IBR+WEN), które należy wskazać jako komparator główny, ponieważ podobnie jak wnioskowana interwencja stanowi schemat terapii, gdzie leczenie jest ograniczone w czasie i w skład którego wchodzi skojarzenie inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2, a który jest finansowany w całej

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

wnioskowanej dla ocenianej interwencji populacji oraz jest schematem wskazywanym jako preferowana opcja leczenia w odnalezionych wytycznych klinicznych;

- **skojarzenie wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI), które należy wskazać jako komparator dodatkowy**, który jest finansowany w całej wnioskowanej dla ocenianej interwencji populacji oraz jest schematem wskazywanym jako opcja leczenia w odnalezionych wytycznych klinicznych, oraz podobnie jak oceniana interwencja AKA+WEN+OBI obejmuje skojarzenie inhibitora białka antyapoptotycznego Bcl-2 z przeciwciałem anti-CD20;
- **skojarzenie obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB), które należy wskazać jako komparator dodatkowy**, w zakresie populacji objętej refundacją tj. pacjentów *unfit* spełniających następujące kryteria: 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, w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje gdyż stanowi odmienne postępowanie – skojarzenie przeciwciała anti-CD20 z chemioterapią;
- **akalabrutynib stosowany w monoterapii (AKA), który należy wskazać jako komparator dodatkowy**, który jest finansowany w całej wnioskowanej dla ocenianej interwencji populacji – w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje gdyż stanowi odmienne postępowanie – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona w monoterapii stosowany w sposób ciągły;
- **ibrutynib stosowany w monoterapii (IBR), który należy wskazać jako komparator dodatkowy** w zakresie populacji objętej refundacją tj. pacjentów z del17p) / mutTP53 lub niezmutowanym statusem *IgHV* – w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje gdyż stanowi odmienne postępowanie – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona w monoterapii stosowany w sposób ciągły;
- **zanabrutynib stosowany w monoterapii (ZAN), który należy wskazać jako komparator dodatkowy** w zakresie populacji objętej refundacją tj. pacjentów *unfit*, 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 – w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez

oceniane interwencje gdyż stanowi odmienne postępowanie – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona w monoterapii stosowany w sposób ciągły.

Dodatkowo, celem oceny możliwości stworzenia szerokiej sieci porównania pośredniego (ze względu na mnogość komparatorów) należy umożliwić także włączenie badań obejmujących schematy chemioterapii i immunochemioterapii, jak FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), FC (fludarabina, cyklofosfamid), B+R (bendamustyna, rytuksymab), CHB+R (chlorambucyl + rytuksymab) oraz CHB (chlorambucyl).

8 Wybór 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 jakości życia. Z uwagi na powyższe do oceny akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

na leczenie (PTOK 2020, iwCLL 2018). Dodatkowo jak wykazano negatywna korelacja 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 24. 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			kolejnej linii leczenia lub leczenia paliatywnego 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).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Calquence® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową 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 6.5 (*Higgins 2024*).

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 25. 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) ▪ obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL); ▪ brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci i młodzież ▪ inne nowotwory limfoproliferacyjne ▪ obecność przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem (AKA+WEN) ▪ akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu (AKA+WEN±OBI) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne interwencje ▪ dawkowanie niezgodne z ChPL ▪ brak określenia liczby cykli leczenia (<i>fixed duration</i>) – w przypadku badań wczesnej

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ibrutynib + wenetoklaks (IBR+WEN) [komparator główny] ▪ wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI) [komparator dodatkowy] ▪ obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB) [komparator dodatkowy] ¹ ▪ akalabrutynib (AKA) [komparator dodatkowy] ▪ ibrutynib (IBR) [komparator dodatkowy] ² ▪ zanabrutynib (ZAN) [komparator dodatkowy] ³ ▪ w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji 	<p>fazy dopuszczano modyfikacje schematów leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ akalabrutynib (AKA) w monoterapii ▪ dawkowanie niezgodne z ChPL ▪ brak określenia liczby cykli leczenia (<i>fixed duration</i>) – w przypadku IBR+VEN, WEN+OBI, OBI+CHB ▪ dopuszczano badania prowadzone w szerszych podgrupach populacyjnych poszukujących następnie wyników w populacjach objętych refundacją ▪ inne komparatory z wyjątkiem badań, gdzie oceniano schemat chemioterapii i immunochemioterapii FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), FC (fludarabina, cyklofosfamid), B+R (bendamustyna, rytuksymab), CHB+R (chlorambucyl + rytuksymab) oraz CHB (chlorambucyl), których włączenie zaplanowano celem oceny możliwości stworzenia sieci porównania pośredniego
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/farmoakodynamiki ▪ 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+WEN±OBI – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych oraz korygowane porównania pośrednie opublikowane w formie pełnotekstowej ▪ porównanie pośrednie/metaanaliza sieciowa – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, opublikowane 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

1 - dodatkowe kryteria refundacyjne: CrCl (klirens kreatyniny): >30ml/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

2 - dodatkowe kryteria refundacyjne: pacjenci z del17p) / mutTP53 lub niezmutowanym statusem *IgHV*

3- 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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

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*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Calquence® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu 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® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu 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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Calquence® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Calquence® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Calquence® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu 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® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu. 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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.

10 Załączniki

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

Tabela 26. 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, 2025 (PTHiT-PALG-CLL 2025)</i>	Brak informacji	Brak informacji
<i>Opinia ekspertów dotycząca stosowania akalabrutynibu w leczeniu CLL, 2024 (Puła 2024)</i>	Zadeklarowano brak ze-wnętrznego finansowania	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, 2025 (NCCN 3.2025)</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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
		<ul style="list-style-type: none"> • 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>
<p>Grupo Espanol ~ de Leucemia Linfocítica Crónica 2025 (GELLC 2025)</p>	<p>Brak informacji</p>	<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 <p>3 – Brak konsensusu ekspertów, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych</p>
<p>Konsensus ekspertów europejskich, 2025 (Munir 2025)</p>	<p>Przedstawiono informacje o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oświadczenia konsensusu dotyczące zarządzania zdarzeniami niepożądanymi ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych na CLL otrzymujących leczenie zostały opracowane przez przewodniczących komitetu sterującego. Opracowane stwierdzenia były w dużej mierze zgodne z wytycznymi ESC z 2022 roku dotyczącymi kardiologii, jednakże wprowadzono pewne praktyczne zalecenia, aby dostosować je do sytuacji spotykanych w codziennej praktyce klinicznej, uwzględniając heterogeniczność populacji pacjentów w rzeczywistych warunkach oraz lokalne uwarunkowania krajowe i regionalne. • Regionalni eksperci, wchodzący w skład zespołu autorów, spotkali się podczas wirtualnego spotkania konsensusowego w celu przeglądu opracowanych oświadczeń. Do osiągnięcia porozumienia zastosowano metodę Delphi. Członkowie panelu głosowali anonimowo nad każdym stwierdzeniem. Dostępne były dwie opcje głosowania: „Zgadzam się” i „Nie zgadzam się”. Konsensus uznawano za osiągnięty, gdy $\geq 75\%$ panelistów zagłosowało „Zgadzam się” w odniesieniu do danego stwierdzenia. W przypadku braku konsensusu prowadzono dyskusję mającą na celu dalsze omówienie danego punktu. Po niej odbyła się szersza dyskusja na temat przedstawionych zagadnień. Kluczowe praktyczne zalecenia opracowano na podstawie wiedzy ekspertów zebranej z analizy literatury, wywiadów z ekspertami oraz wspólnego spotkania konsensusowego.
<p>European Society for Medical Oncology, 2021 (ESMO 2021)</p>	<p>Zadeklarowano brak zewnętrznego finansowania</p>	<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

Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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>European Society for Medical Oncology, 2024 (ESMO 2024)</i>		<ul style="list-style-type: none"> • 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
<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2024 (DGHO 2024)</i>	Brak informacji	Brak informacji
<i>Lymphoma Research Foundation, 2024 (LRF 2024)</i>	Brak informacji	W celu wypracowania konsensusu zastosowano zmodyfikowaną metodę Delphi. Przeanalizowano odpowiednie publikacje naukowe, a panel wypełnił anonimowe, niestandardyzowane ankiety przed i po każdym spotkaniu. Wyniki tych ankiet stanowiły podstawę do osiągnięcia konsensusu. Obszary zgodności i rozbieżności były omawiane aż do osiągnięcia porozumienia (dążono do jednomyślności; dopuszczono maksymalnie jeden głos sprzeciwu).
<i>British Society for Haematology, 2022 (BSH 2022)</i>	Brak informacji	Brak informacji
<i>French CLL Study Group, 2020 (FILO 2020)</i>	Brak informacji	Brak informacji

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

10.2 Opis komparatora

W poniższych rozdziałach zamieszczono informacje dotyczące komparatorów opracowane w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych dla poszczególnych substancji/ skojarzeń.

10.2.1 Skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Imbruvica z dnia 18 lipca 2025 r. (*ChPL Imbruvica 2025*). Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Venclxyto (*ChPL Venclxyto 2025*) zamieszczono w załączniku 10.2.2.

Tabela 27. Skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem – opis na podstawie charakterystyki produktów leczniczych.

Opis komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	<p>Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia</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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem	
Daty	<ul style="list-style-type: none"> EU/1/14/945/ 012 <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: 18 lipca 2025 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 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 i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Mechanizm działania</p> <p>Ibrutynib jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. <i>B-cell antigen receptor</i>) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem

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

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} .

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem

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.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne wskazują, że ekspozycja na ibrutynib u dzieci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem niezróżnicowanym 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem

(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).

Wskazanie

- Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (IMBRUVICA + R-CHOP) na przemian ze schematem R-DHAP (lub RDHAOX) bez produktu IMBRUVICA, a następnie z produktem IMBRUVICA podawanym w monoterapii, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL), którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT).
- 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).**
- 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).

Dawkowanie i sposób podawania

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem

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 $\geq 3.$, neutropenii stopnia 3. lub większego, z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA w zalecanej dawce zgodnie z poniższymi tabelami.

Zalecane modyfikacje dawki dla zdarzeń niekardiologicznych przedstawiono poniżej:

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem

	Trzecie	odstawić produkt IMBRUVICA
Zaburzenia rytmu serca stopnia 3.	Pierwsze	wznović leczenie w dawce 420 mg na dobę† wznović leczenie w dawce 280 mg na dobę†
	Drugie	odstawić produkt IMBRUVICA
Niewydolność serca stopnia 3. lub 4. Zaburzenia rytmu serca stopnia 4.	Pierwsze	odstawić produkt IMBRUVICA

† Oceń bilans korzyści do ryzyka przed wznovieniem leczenia.

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*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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem

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.

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

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem

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 wielogniskowej (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

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 wirerii 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem

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.

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem

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.

Limfohistocytoza hemofagocytarna (ang. *Haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH)

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA zgłaszano przypadki HLH (w tym przypadki śmiertelne). Limfohistocytoza hemofagocytarna jest zagrażającym życiu zespołem patologicznej aktywacji immunologicznej, charakteryzującym się objawami klinicznymi i objawami skrajnego uogólnionego stanu zapalnego. Limfohistocytoza hemofagocytarna charakteryzuje się gorączką, hepatosplenomegalią, hipertriglicydemią, 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 stosowania produktu IMBRUVICA z silnymi inhibitorami CYP3A4 i silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4, a jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA, jeśli musi być zastosowany inhibitor CYP3A4 (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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

10.2.1.1 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 17/06/2025; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 10.4).

Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	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>											
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	05413868117011	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	10100,00	10908,00	11562,48	8242,56	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg	90 szt.	05909991195137	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	21600,00	23328,00	24727,68	24727,68	B.79.	bezpłatny	0
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powł., 280 mg	30 szt.	05413868117028	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	20200,00	21816,00	23124,96	16485,12	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powł., 420 mg	30 szt.	05413868117035	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	30300,00	32724,00	34687,44	24727,68	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
<i>Venetoclaxum</i>	Venclyxto, tabl. powł., 10 mg	14 szt.	08054083013688	1186.0, Venetoclax	239,13	258,26	273,76	273,76	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
<i>Venetoclaxum</i>	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	112 szt.	08054083013916	1186.0, Venetoclax	19130,40	20660,83	21900,48	21900,48	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
<i>Venetoclaxum</i>	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	14 szt.	08054083013701	1186.0, Venetoclax	2391,30	2582,60	2737,56	2737,56	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
<i>Venetoclaxum</i>	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	7 szt.	08054083013695	1186.0, Venetoclax	1195,65	1291,30	1368,78	1368,78	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
<i>Venetoclaxum</i>	Venclyxto, tabl. powł., 50 mg	7 szt.	08054083013718	1186.0, Venetoclax	597,83	645,66	684,40	684,40	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

10.2.2 Skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Venclyxto z dnia 12 marca 2025 r. (*ChPL Venclyxto 2025*). opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Gazyvaro (*ChPL Gazyvaro 2024*) zamieszczono w załączniku 10.2.3.

Tabela 29. Skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem – opis na podstawie charakterystyki produktów leczniczych.

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	
	Data	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
	Grupa farmakoterapeutyczna	
	Kod ATC	

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

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)

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 września 2018

12 marca 2025 r.

Inne leki przeciwnowotworowe

L01XX52

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

Dostępne preparaty

Venclyxto 10 mg tabletki powlekane, 10 tabletek
 Venclyxto 10 mg tabletki powlekane, 14 tabletek
 Venclyxto 50 mg tabletki powlekane, 5 tabletek
 Venclyxto 50 mg tabletki powlekane, 7 tabletek
 Venclyxto 100 mg tabletki powlekane, 7 tabletek
 Venclyxto 100 mg tabletki powlekane, 14 tabletek
 Venclyxto 100 mg tabletki powlekane, 112 (4 x 28) tabletek

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 farmakodynamiczneElektrofizjologia 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 farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
 w leczeniu dorosłych pacjentów
 z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

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 µg/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.

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 wydalonej 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 >

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

1,0 do 1,5 x GGN, umiarkowane zaburzenia czynności wątroby jako stężenie całkowitej bilirubiny > 1,5 do 3,0 x GGN i ciężkie zaburzenia czynności wątroby jako stężenie całkowitej bilirubiny > 3,0 x GGN.

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

Wpływ wieku, płci i masy ciała

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

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

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.

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.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu.

Tydzień	Dawka dobową 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*)

Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem

Wenetoklaks podaje się przez łącznie 12 cykli, każdy cykl trwa 28 dni: 6 cykli w skojarzeniu z obinutuzumabem, a następnie 6 cykli stosowania wenetoklaksu w monoterapii.

Należy podać obinutuzumab w dawce 100 mg w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie 900 mg, które można podać w 1. lub 2. dniu. Należy podać dawkę 1000 mg w dniach 8. i 15. pierwszego cyklu oraz w 1. dniu każdego kolejnego 28-dniowego cyklu, przez łącznie 6 cykli.

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

Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki, zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg raz na dobę począwszy od 1. dnia trzeciego cyklu stosowania obinutuzumabu do ostatniego dnia dwunastego cyklu.

Dawka wenetoklaksu podawanego w 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 rozpoczynania 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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

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.

W tabeli poniżej, opisano zalecaną profilaktykę i monitorowanie TLS podczas leczenia wenetoklaksem w zależności od masy guza na podstawie danych z badań klinicznych (patrz punkt 4.4 ChPL). Dodatkowo wszystkie choroby współistniejące u pacjenta powinny być uwzględnione w profilaktyce i monitorowaniu dostosowanym do ryzyka, w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych.

Zalecana profilaktyka TLS w zależności od masy guza u pacjentów z PBL

Masa guza		Profilaktyka		Monitorowanie parametrów biochemicznych krwi ^{c,d}
		Nawodnienie ^a	Leki przeciw hiperurykemi ^b	Warunki i częstość oceny
Niska	Wszystkie LN <5 cm ORAZ ALC <25 x 10 ⁹ /l	Doustne (1,5–2 l)	Allopurynol	<p>Pacjent ambulatoryjny</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: przed podaniem dawki, 6 do 8 godzin, 24 godziny W przypadku kolejnych zwiększeń dawki: przed podaniem dawki
Średnia	Jakikolwiek LN od 5 cm do <10 cm LUB ALC ≥25 x 10 ⁹ /l	Doustne (1,5–2 l) oraz rozważyć dodatkowo dożylnie	Allopurynol	<p>Pacjent ambulatoryjny</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: przed podaniem dawki, 6 do 8 godzin, 24 godziny W przypadku kolejnych zwiększeń dawki: przed podaniem dawki W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: rozważyć hospitalizację pacjentów z CrCl <80 ml/min; patrz poniżej w przypadku monitorowania w szpitalu
Wysoka	Jakikolwiek LN ≥10 cm LUB	Doustne (1,5–2 l) oraz dożylnie (150–200 ml/godz. zależnie od tolerancji)	Allopurynol; rozważyć zastosowanie rasburykazy, jeśli wyjściowy poziom kwasu moczowego jest podwyższony	<p>W szpitalu</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: przed podaniem dawki, 4, 8, 12 i 24 godziny Pacjent ambulatoryjny

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

ALC $\geq 25 \times 10^9/l$
ORAZ jakikolwiek
LN ≥ 5 cm

- W przypadku kolejnych zwiększeń dawki: przed podaniem dawki, 6 do 8 godzin, 24 godziny

ALC = bezwzględna liczba limfocytów; CrCl = klirens kreatyniny; LN = węzeł chłonny.

a – Należy poinstruować pacjentów, aby codziennie pili wodę, zaczynając od 2 dni przed rozpoczęciem fazy miareczkowania dawki i przez cały czas jej trwania, szczególnie przed i w dniach przyjmowania dawki inicjującej oraz przy każdym kolejnym zwiększeniu dawki. Nawodnienie dożylnie należy podać każdemu pacjentowi, który nie toleruje nawodnienia doustnego.

b – Należy rozpocząć podawanie allopurynolu lub inhibitora oksydazy ksantynowej od 2 do 3 dni przed rozpoczęciem stosowania wenetoklaksu.

c – Należy ocenić parametry biochemiczne krwi (potas, kwas moczowy, fosfor, wapń i kreatynina); dokonać oceny w czasie rzeczywistym.

d – Przy kolejnych zwiększeniach dawki należy monitorować parametry biochemiczne krwi po 6 do 8 godzinach oraz po 24 godzinach u pacjentów, u których nadal istnieje ryzyko wystąpienia TLS.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia zespołu rozpadu guza i innych objawów toksyczności

W razie wystąpienia objawów toksyczności może być konieczna przerwa w dawkowaniu i (lub) zmniejszenie dawki. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności związanych z wenetoklaksem, patrz tabele poniżej.

Zalecane modyfikacje dawki wenetoklaksu w przypadku wystąpienia objawów toksyczności w PBL

Zdarzenie	Liczba wystąpień	Postępowanie
Zespół rozpadu guza		
Zmiany w badaniach biochemicznych krwi lub objawy sugerujące TLS	Dowolna	Wstrzymać podawanie dawki następnego dnia. Jeśli zmiany ustąpią w ciągu 24 do 48 godzin od podania ostatniej dawki, wznowić leczenie w tej samej dawce.
		W przypadku jakichkolwiek zmian w badaniach biochemicznych krwi, których ustąpienie trwa dłużej niż 48 godzin, należy wznowić leczenie podając zmniejszoną dawkę
		W razie wystąpienia jakichkolwiek przypadków klinicznego TLSb, po ustąpieniu objawów wznowić leczenie podając zmniejszoną dawkę
Toksyczność niehematologiczna		
Toksyczność niehematologiczna stopnia 3. lub 4.	Pierwsze wystąpienie	Przerwać podawanie wenetoklaksu. Po ustąpieniu toksyczności do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego można wznowić leczenie wenetoklaksem w tej samej dawce. Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
	Drugie wystąpienie i kolejne	Przerwać podawanie wenetoklaksu. W przypadku wznowienia leczenia wenetoklaksem po ustąpieniu zmian należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

zmniejszenia dawki przedstawionymi w tabeli poniżej. Lekarz może podjąć decyzję o większej redukcji dawki.

Toksyčność hematologiczna

Neutropenia stopnia 3. z zakażeniem lub gorączką lub toksyczność hematologiczna stopnia 4. (oprócz limfopenii)	Pierwsze wystąpienie	Przerwać podawanie wenetoklaksu. W celu zmniejszenia ryzyka zakażeń związanych z neutropenią z wenetoklaksem można podawać czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , G-CSF), jeśli jest to wskazane klinicznie. Po ustąpieniu toksyczności do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego można wznowić leczenie wenetoklaksem w tej samej dawce.
	Drugie wystąpienie i kolejne	Przerwać podawanie wenetoklaksu. Należy rozważyć podanie G-CSF zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wznowienia leczenia wenetoklaksem po ustąpieniu zmian należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmniejszenia dawki przedstawionymi w tabeli poniżej. Lekarz może podjąć decyzję o większej redukcji dawki.

U pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki do poniżej 100 mg przez ponad 2 tygodnie, należy rozważyć zaprzestanie leczenia wenetoklaksem.

a – Działania niepożądane oceniano przy użyciu kryteriów NCI CTCAE w wersji 4.0.

b –Kliniczny TLS był definiowany jako laboratoryjny TLS z klinicznymi konsekwencjami, takimi jak ostra niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca lub drgawki i (lub) nagły zgon

Modyfikacja dawki z powodu TLS i innego rodzaju toksyczności u pacjentów z PBL

Dawka w momencie przerwania leczenia (mg)	Dawka wznowiająca leczenie (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

a – Przed zwiększeniem dawki podawanie zmodyfikowanej dawki należy kontynuować przez jeden tydzień.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

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 rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki oraz innych działań toksycznych.

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

U wszystkich pacjentów, jeśli konieczne jest stosowanie inhibitora CYP3A, należy postępować zgodnie z przedstawionymi w Tabeli 7 zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku wystąpienia interakcji między lekami. Należy dokładnie 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.

Postępowanie w przypadku możliwych interakcji 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).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$ i $< 90 \text{ ml/min}$). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) może być konieczna bardziej intensywne 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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) lub pacjentów dializowanych, ani nie ustalono dawki zalecanej u tych pacjentów. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wenetoklaks należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności z powodu zwiększonego ryzyka TLS.

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 połkali 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 grejfrutów, pomarańczy sewilskich (gorzkich) i karamboli (oskoman polspolity) 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.

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

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 ogólnego ryzyka należy zastosować bardziej intensywne postępowanie (nawadnianie dożylnie, 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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

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 skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

10.2.2.1 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 17/06/2025; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 10.4).

Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	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	05902768001105	1148.0, Obinutuzumab	9700,00	10476,00	11104,56	11104,56	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 10 mg	14 szt.	08054083013688	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.	08054083013916	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.	08054083013701	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.	08054083013695	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.	08054083013718	1186.0, Venetoclax	597,83	645,66	684,40	684,40	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

10.2.3 Skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Gazyvaro z dnia 6 września 2024 r. (*ChPL Gazyvaro 2024*).

Tabela 31. Skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem – opis na podstawie charakterystyki produktów leczniczych.

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
	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.
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	6 września 2024 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 antygeny 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 skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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

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

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 moczowa (np. rasbirykaza) 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.

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.

Dawkowanie i sposób podawania

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 dożylnie ^{1,4} (obowiązkowe dla PBL, zalecane w FL)	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
Cykl 1: Dzień 2 tylko w PBL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ¹ (obowiązkowe)	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
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 $>25 \times 10^9 /l$	Kortykosteroidy dożylnie ^{1,4} Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

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

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.

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

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.

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 poniżej.

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

Cykl	Dzień leczenia	Prędkość wlewu
Cykl 1	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”.
		Podawać 25 mg/godzinę przez 4 godziny. Nie zwiększać prędkości wlewu

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1) (900 mg)	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 zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 8 (1000 mg) Dzień 15 (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.
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.

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- 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.
- 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
 - 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.
 - 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

Przeciwwskazania

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 występowaniu 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 zagrożających 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 x 10⁹ /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 CIRS (ang. *Cumulative*

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Illness Rating Scale, CIRS) 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:

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

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

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, arytmia (jak migotaniem przedsionków, tachyarytmia), 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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

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.

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 łądźwiowe (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 dziecka.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

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.

10.2.3.1 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 17/06/2025; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 10.4).

Tabela 32. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	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	05902768001105	1148.0, Obinutuzumab	9700,00	10476,00	11104,56	11104,56	<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.	05909990345618	1099.0, Chlorambucilum	71,00	76,68	81,28	81,28	C.8.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

10.2.4 Akalabrutynib w monoterapii

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Calquence z dnia 28 lipca 2025 r. (*ChPL Calquence 2025*).

Tabela 33. Akalabrutynib w monoterapii – opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego.

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
Zagadnienia rejestracyjne	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/20/1479/001 EU/1/20/1479/002
Zagadnienia rejestracyjne	Daty
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 5 listopada 2020 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 28 lipca 2025 r.
Zagadnienia rejestracyjne	Grupa farmakoterapeutyczna
Zagadnienia rejestracyjne	Kod ATC
Zagadnienia rejestracyjne	Dostępne preparaty

Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

**Właściwości
farmakodynamiczne i
farmakokinetyczne**

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*, BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyту 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® wynosiła 25%.

Wpływ pokarmu na akalabrutynib

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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

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

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych pomiędzy 408 pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 60 do 89 ml/min/1,73 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Akalabrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W specjalnych badaniach dotyczących zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby (n=6), ekspozycja na akalabrutynib (AUC) była większa 1,9-krotnie, 1,5-krotnie i 5,3-krotnie, odpowiednio u osób z łagodnymi (n=6) (klasa A wg

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

<p>Wskazanie</p>	<p>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 skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu, 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. • Produkt leczniczy Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT). • Produkt leczniczy Calquence w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL), wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK. <p>Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Calquence stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 200 mg).</p> <p>Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego Calquence wynosi około 12 godzin.</p> <p>W przypadku schematów leczenia skojarzonego należy zapoznać się z Charakterystyką każdego produktu leczniczego w celu uzyskania informacji dotyczących dawkowania (szczegółowe informacje dotyczące schematów leczenia skojarzonego, patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p>Dostosowanie dawki</p> <p>Działania niepożądane 3 4</p> <p>Zalecane modyfikacje dawkowania produktu Calquence z powodu wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3. stopnia u pacjentów otrzymujących Calquence w monoterapii i Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem przedstawiono w tabeli 1. Zalecane modyfikacje dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3. u pacjentów otrzymujących Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przedstawiono w tabeli 2 w ChPL.</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych*

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
Toksyczności niehematologiczne w stopniu nasilenia 3. lub wyższym	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
	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.

Należy zapoznać się z Charakterystyką każdego produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z produktem Calquence, aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań toksycznych.

Interakcje

Zalecenia dotyczące stosowania produktu Calquence® z inhibitorami lub induktorami CYP3A oraz lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego przedstawiono w tabeli przedstawiono w tabeli 3 (patrz punkt 4.5 ChPL).

Tabela 3. 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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

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

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 (patrz punkt 5.2 ChPL).

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) (patrz punkt 5.2 ChPL).

Ciężkie choroby serca

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Calquence® u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

<p>Przeciwwskazania</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 (patrz punkt 4.5 ChPL). Kapsułek 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> <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>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</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 wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>, PML).</p> <p><u>Reaktywacja wirusa</u></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 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.</p> <p>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.</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

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®.

Zespół rozpadu guza

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Calquence® zgłaszano występowanie przypadków zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Pacjentów, u których uważa się, że istnieje ryzyko wystąpienia TLS (np. obecność choroby z dużą masą guza w punkcie początkowym), należy poddać ocenie pod kątem możliwego ryzyka wystąpienia TLS i ściśle ich monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Calquence® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w MCL zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) /zapalenia płuc. Należy monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy ze strony płuc wskazujące naILD/zapalenie płuc (np. kaszlu, duszności lub niedotlenienia) oraz leczyćILD/zapalenie płuc zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Inne produkty lecznicze

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib)

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Calquence® zawiera sól
	Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
	Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

10.2.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Aktualnie w Polsce jest refundowany akalabrutynib w monoterapii stosowany 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 17/06/2025; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 10.4):

Tabela 34. Obecny sposób finansowania komparatora – akalabrutynib w monoterapii (MZ 17/06/2025).

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>										
<i>Acalabrutinibum</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

B.79 – „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)”

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

10.2.5 Ibrutynib w monoterapii

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Imbruvica z dnia 18 lipca 2025 r. (ChPL Imbruvica 2025).

Tabela 35. Ibrutynib w monoterapii – opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego.

		Opis komparatora – ibrutynib w monoterapii
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<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	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	22 sierpnia 2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych

Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – ibrutynib w monoterapii

Kod ATC

L01EL01

Dostępne preparaty

- Imbruvica 140 mg kapsułka, twarda podanie doustne butelka (HDPE) 90 kapsułek
- Imbruvica 140 mg kapsułka, twarda podanie doustne butelka (HDPE) 120 kapsułek
- 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, małowiązującym 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – ibrutynib w monoterapii

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/ μ l).

Nie stwierdzano limfocytozy u pacjentów z WM leczonych produktem IMBRUVICA.

Agregacja płytek in vitro

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – ibrutynib w monoterapii

Pozorny klirens (CL/F) wynosi około 1000 l/h. Okres półtrwania ibrutynibu wynosi od 4 do 13 godzin. Po pojedynczym doustnym podaniu radioaktywnie znakowanego [14C]-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.

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).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – ibrutynib w monoterapii

Wskazanie

- Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (IMBRUVICA + R-CHOP) na przemian ze schematem R-DHAP (lub RDHA0x) bez produktu IMBRUVICA, a następnie z produktem IMBRUVICA podawanym w monoterapii, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu (ang. mantle cell lymphoma, MCL), którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT).
- Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (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).**
- 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 \geq 3., neutropenii stopnia 3. lub większego, z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności

Dawkowanie i sposób podawania

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – ibrutynib w monoterapii

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 stopnia 3. lub 4. z zakażeniem lub gorączką Toksyczność hematologiczna stopnia 4.	Pierwsze*	wznowić leczenie w dawce 560 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę
	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	

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – ibrutynib w monoterapii

† 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

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat). Zaburzenia czynności nerek Nie przeprowadzano 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 grejfrutowym lub gorzkimi pomarańczami (patrz punkt 4.5 ChPL).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – ibrutynib w monoterapii

Przeciwwskazania

- 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.

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

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi (leki przeciw płytkowe) jednocześnie z produktem IMBRUVICA zwiększa ryzyko poważnych krwawień. Większe ryzyko poważnych krwawień obserwowano w przypadku leków przeciwzakrzepowych, niż w przypadku leków przeciw płytkowych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego lub przeciw płytkowego 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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 posocznice, posocznice 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 przeciwnieinfekcyjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę, wg. standardów postępowania.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – ibrutynib w monoterapii

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 diagnozie 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

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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – ibrutynib w monoterapii

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.

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 komparatory w zbiorczych porównawczych randomizowanych badaniach fazy 3. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem.

Nadciśnienie

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – ibrutynib w monoterapii

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, hipertriglicydemią, 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 stosowania produktu IMBRUVICA z silnymi inhibitorami CYP3A4 i silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4, a jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA, jeśli musi być zastosowany inhibitor CYP3A4 (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.

10.2.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie monoterapia ibrutynibem jest finansowana 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 17/06/2025; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 10.4).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 36. Obecny sposób finansowania komparatora – ibrutynib w monoterapii (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	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>											
<i>ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	05413868117011	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	10100,00	10908,00	11562,48	8242,56	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
<i>ibrutinibum</i>	Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg	90 szt.	05909991195137	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	21600,00	23328,00	24727,68	24727,68	B.79.	bezpłatny	0
<i>ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powł., 280 mg	30 szt.	05413868117028	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	20200,00	21816,00	23124,96	16485,12	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
<i>ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powł., 420 mg	30 szt.	05413868117035	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 skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

10.2.6 Zanubrutynib w monoterapii

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Brukina z dnia 7 maja 2025 r. (*ChPL Brukina 2025*).

Tabela 37. Zanubrutynib w monoterapii – opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego.

		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	7 maja 2025 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 skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 cytotoksyczności 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 skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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	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
Neutropenia stopnia 4. (utrzymująca się >10 kolejnych dni) Trombocytopenia stopnia 4. (utrzymująca się >10 kolejnych dni)	Po raz czwarty	Przerwać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA

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 pacjentówPacjenci 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 płamica 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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 Brukina.

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.

10.2.6.1 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 17/06/2025; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 10.4).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 38. Obecny sposób finansowania komparatora – zanubrutynib w monoterapii (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	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>											
Zanubrutinibum	Brukinsa, kaps. twarde, 80 mg	120 szt.	08720598340112	1166.2, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- zanubrutynib	21455,00	23171,40	24561,68	24561,68	<1>B.12.FM.; <2>B.79.; <3>B.146.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

10.3 Lek refundowany w Polsce w leczeniu CLL

Tabela 39. Lek refundowany w Polsce w leczeniu w leczeniu CLL – leki dostępne w ramach programu lekowego (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	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>Acalabrutinibum</i>	Calquence, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05000456071116	1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- akalabrutynib	23000,00	24840,00	26330,40	26330,40	B.79.	bezpłatny	0
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	05413868117011	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutinib	10100,00	10908,00	11562,48	8242,56	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg	90 szt.	05909991195137	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutinib	21600,00	23328,00	24727,68	24727,68	B.79.	bezpłatny	0
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powł., 280 mg	30 szt.	05413868117028	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutinib	20200,00	21816,00	23124,96	16485,12	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powł., 420 mg	30 szt.	05413868117035	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutinib	30300,00	32724,00	34687,44	24727,68	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
<i>Obinutuzumabum</i>	Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 40 ml	05902768001105	1148.0, Obinutuzumab	9700,00	10476,00	11104,56	11104,56	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
<i>Venetoclaxum</i>	Venclyxto, tabl. powł., 10 mg	14 szt.	08054083013688	1186.0, Venetoclax	239,13	258,26	273,76	273,76	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
<i>Venetoclaxum</i>	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	112 szt.	08054083013916	1186.0, Venetoclax	19130,40	20660,83	21900,48	21900,48	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
<i>Venetoclaxum</i>	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	14 szt.	08054083013701	1186.0, Venetoclax	2391,30	2582,60	2737,56	2737,56	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	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., 100 mg	7 szt.	08054083013695	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.	08054083013718	1186.0, Venetoclax	597,83	645,66	684,40	684,40	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Zanubrutinibum	Brukinsa, kaps. twarde, 80 mg	120 szt.	08720598340112	1166.2, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- zanubrutynib	21455,00	23171,40	24561,68	24561,68	<1>B.12.FM.; <2>B.79.; <3>B.146.	bezpłatny	0

Tabela 40. Leki refundowane w Polsce w I linii leczenia CLL – leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	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
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1115.0, Bendamustyna	1450,00	1566,00	1659,96	915,84	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	1115.0, Bendamustyna	362,50	391,50	414,99	228,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Eugia, proszek do sporządzenia koncentratu	5 fiol.po 100 mg	05909991501143	1115.0, Bendamustyna	750,00	810,00	858,60	858,60	C.67.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml										
<i>Bendamustini hydrochloridum</i>	Bendamustine Eugia, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991501136	1115.0, Bendamustyna	200,00	216,00	228,96	228,96	C.67.	bezpłatny	0
<i>Bendamustini hydrochloridum</i>	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	1115.0, Bendamustyna	2075,00	2241,00	2375,46	915,84	C.67.	bezpłatny	0
<i>Bendamustini hydrochloridum</i>	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	1115.0, Bendamustyna	518,75	560,25	593,87	228,96	C.67.	bezpłatny	0
<i>Bendamustini hydrochloridum monohydricum</i>	Bendamustine Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	5 fiol.po 4 ml	05909991497217	1115.0, Bendamustyna	1450,00	1566,00	1659,96	915,84	C.67.	bezpłatny	0
<i>Chlorambucilum</i>	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990345618	1099.0, Chlorambucilum	71,00	76,68	81,28	81,28	C.8.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzenia	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	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 wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml										
<i>Cyclophosphamidum</i>	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cladribinum</i>	Biodribin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990713417	1009.0, Cladribinum	703,45	759,73	805,31	805,31	C.12.	bezpłatny	0
<i>Fludarabini phosphas</i>	Fludara, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909991183325	1017.2, Fludarabinum p.o.	1439,00	1554,12	1647,37	1647,37	C.25.	bezpłatny	0
<i>Rituximabum</i>	Riximyo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	1035.0, Rituximabum	959,00	1035,72	1097,86	1097,86	<6>C.51.	bezpłatny	0
<i>Rituximabum</i>	Riximyo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	1035.0, Rituximabum	2397,50	2589,30	2744,66	2744,65	<6>C.51.	bezpłatny	0
<i>Rituximabum</i>	Ruxience, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507	1035.0, Rituximabum	441,00	476,28	504,86	504,86	<6>C.51.	bezpłatny	0
<i>Rituximabum</i>	Ruxience, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<6>C.51.	bezpłatny	0
<i>Rituximabum</i>	Truxima, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909991364908	1035.0, Rituximabum	882,00	952,56	1009,71	1009,71	<6>C.51.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	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	Truxima, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991336349	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<6>C.51.	bezpłatny	0

Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w I linii leczenia CLL – leki dostępne w ramach refundacji aptecznej (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990345618	233.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące- chlorambucyl	68,00	73,44	77,85	91,09	91,09	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażnowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące- cyklofosfamid	67,00	72,36	76,70	89,82	89,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; <2>zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; <3>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc- w	ryczałt	3,20

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące- cyklofosfamid	67,00	72,36	76,70	89,82	89,82	Nowotwory złośliwe	przypadkach innych niż określone w ChPL- z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	bezpłatny do limitu	0,00
<i>Methylprednisoloni acetat</i>	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego- glikokortykoidy- metyloprednisolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu	9,70	10,48	11,10	15,33	15,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,67
<i>Methylprednisolonum</i>	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt.	05909990683215	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon	30,00	32,40	34,34	44,12	44,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,61
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon	22,68	24,49	25,96	33,31	33,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,61
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3, Kortykosteroidy do	11,34	12,25	12,98	17,68	16,66	We wszystkich zarejestrowanych		ryczałt	4,43

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-metylo-prednisolon						wskazaniach na dzień wydania decyzji			
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-metylo-prednisolon	22,69	24,51	25,97	33,32	33,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-metylo-prednisolon	5,98	6,46	7,00	9,72	8,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,59

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 42. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 17/06/2025).

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, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</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; <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>akalabrutynib</i> w monoterapii albo – <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>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, 	<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).</p> <p>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.</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</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), – 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>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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
<ul style="list-style-type: none"> – <i>akalabrutynib w monoterapii,</i> – <i>wenetoklaks w monoterapii,</i> – <i>zanubrutynib w monoterapii;</i> <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 w skojarzeniu z rytuksymabem,</i> – <i>ibrutynib w monoterapii,</i> – <i>akalabrutynib w monoterapii,</i> – <i>zanubrutynib w monoterapii.</i> 	<p>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>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> <p>3) przesiewowe badanie w kierunku HCV (anty-HCV, a w razie konieczności HCV RNA);</p> <p>4) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>5) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</p>
<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 <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL))</i>; 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 	<p>1.4. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</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 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</p>	<p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>2.1. ibrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w monoterapii lub zanubrutynib 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;

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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>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>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia</p> <p>1.2.1. ibrutynib w monoterapii</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> <p>1.2.2. akalabrutynib w monoterapii</p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</p> <p>1.2.3. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</p> <p>2) wyniki parametrów:</p> <p>a) CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min lub</p> <p>b) liczba punktów wg skali CIRS > 6;</p> <p>3) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych;</p>	<p>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 powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklu 1.:</u> zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6:</u> zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.</p> <p>1.5. zanubrutynib w monoterapii</p> <p>Zalecana dawka <i>zanubrutynibu</i> wynosi 320 mg na dobę.</p> <p>Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę albo podzielić na dwie dawki po 160 mg i przyjmować dwa razy na dobę.</p>	<p>2) badania wykonywane co 3 miesiące:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (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. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</p> <p>1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi.</p> <p>2.3. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</p> <p>1) badania wykonywane w trakcie leczenia <i>obinutuzumabem</i> i <i>wenetoklaksem</i> (cykle 1-6) – przed każdym podaniem <i>obinutuzumabu</i>:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
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
4) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.	1.6. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem <u>Ibrutynib (cykle 1-15)</u> : Zalecana dawka <i>ibrutynibu</i> wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.	b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (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), i) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (przed rozpoczęciem cykli 3-6);
1.2.4. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; 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.	<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: <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. <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.	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);
1.2.5. 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.	<u>Wenetoklaks</u> 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	3) badanie wykonywane w cyklach 7-12, przed rozpoczęciem każdego cyklu – morfologia krwi obwodowej z rozmazem;

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
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>1.2.6. ibrutinib w skojarzeniu z wenetoklaksem</p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</p>	<p>w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</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> <p>f) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>g) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.</p>
<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>1.7. 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>Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p>	<p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p>
<p>1.3.2. ibrutinib 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>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>Leczenie <i>wenetoklaksem</i> w dawce 400 mg powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia <i>rytuksymabem</i> i po ich</p>	<p>2.4. ibrutinib 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 alaninowej (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>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>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>Leczenie <i>wenetoklaksem</i> w dawce 400 mg powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia <i>rytuksymabem</i> i po ich</p>	

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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>1.3.4. wenetoklaks w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem BTK</p> <p>1) niepowodzenie po leczeniu inhibitorem BTK; 2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</p>	<p>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>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> <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. zanubrutynib 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; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</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>4) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <i>ibrutynibu</i> okresowe badania:</p> <p>a) EKG w celu wykrycia migotania przedsionków.</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>Tydzień 2 – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Tydzień 3 – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Tydzień 4 – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Tydzień 5 i kolejne – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p>	<p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p>
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z</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</p>	<p>2.5. wenetoklaks w skojarzeniu z <i>rytuksymabem</i> lub <i>wenetoklaksem</i> w monoterapii</p> <p>1) badania wykonywane przed pierwszym podaniem <i>wenetoklaksu</i> oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki:</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,</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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>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 na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 	<p><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>2. Modyfikacja dawkowania leków</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<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 alaninowej (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 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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>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>wykonania badań obrazowych i ich rodzaj- do decyzji lekarza w zależności od sytuacji klinicznej);</p> <p>3) biopsja aspiracyjna lub trepanobiopsja szpiku przy potwierdzeniu całkowitej remisji lub w przypadku cytopenii o nieokreślonej przyczynie.</p> <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>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) 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>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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
		e) brak odpowiedzi (NR), f) progresja choroby (PD), g) przeżycie bez progresji choroby (PFS), h) przeżycie całkowite (OS); 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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 43. 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, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</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; <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>akalabrutynib</i> w monoterapii albo – <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>; albo – <i>akalabrutynib</i> w skojarzeniu z <i>wenetoklaksem</i> z <i>lub bez obinutuzumabu</i> <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>, 	<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).</p> <p>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><i>Obinutuzumab</i> w cyklu 1.:</u> zalecana dawka to 1000 mg, w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100</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), – 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</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z *wenetoklaksem* lub z *wenetoklaksem* i *obinutuzumabem* 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
<ul style="list-style-type: none"> – <i>ibrutynib w monoterapii,</i> – <i>akalabrutynib w monoterapii,</i> – <i>wenetoklaks w monoterapii,</i> – <i>zanubrutynib w monoterapii;</i> <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 w skojarzeniu z rytuksymabem,</i> – <i>ibrutynib w monoterapii,</i> – <i>akalabrutynib w monoterapii,</i> – <i>zanubrutynib w monoterapii.</i> 	<p>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. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</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 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).</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</p>	<p>przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 albo <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</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 CIRS;</p> <p>2) przesiewowe badanie w kierunku HBV (HBsAg i HbCAb, a w razie konieczności HBV DNA);</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>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)); 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; 		<p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>2.1. <i>ibrutynib w monoterapii</i> lub <i>akalabrutynib w monoterapii</i> lub <i>zanubrutynib w monoterapii</i></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;

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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>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>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia</p> <p>1.2.1. ibrutynib w monoterapii</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> <p>1.2.2. akalabrutynib w monoterapii</p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</p> <p>1.2.3. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</p> <p>2) wyniki parametrów:</p> <p>a) CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min lub</p> <p>b) liczba punktów wg skali CIRS > 6;</p>	<p><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><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>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> <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</p>	<p>2) badania wykonywane co 3 miesiące:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (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. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</p> <p>1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi.</p> <p>2.3. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</p> <p>1) badania wykonywane w trakcie leczenia <i>obinutuzumabem</i> i <i>wenetoklaksem</i> (cykle 1-6) – przed każdym podaniem <i>obinutuzumabu</i>:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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>3) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HbCAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HbCAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych;</p> <p>4) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.</p> <p>1.2.4. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</p> <p>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.</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 	<p>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. 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. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p> <p>1.7. akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</p> <p><u>Akalabrutynib (cykle 1-14)</u>: Zalecana dawka <i>akalabrutynib</i> wynosi 100 mg podawana 2 raz na dobę.</p>	<p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</p> <p>f) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6),</p> <p>g) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6),</p> <p>h) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6),</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>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem 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
pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.	Wenetoklaks (cykle 3-14): 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:	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 aminotransferazy alaninowej (ALT), g) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.
1.2.6. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.	Tydzień 1 – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.	Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.
1.2.7. akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.	Tydzień 2 – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce. Tydzień 3 – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.	
1.2.8. akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem - 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.	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.	
1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. lub kolejnych liniach leczenia	Wenetoklaks podaje się pierwszy raz w 1. dniu trzeciego 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 14.	
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	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.	2.4. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem 1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu (przed rozpoczęciem każdego cyklu): a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 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);
1.3.2. ibrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53		

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
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>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>1.3.4. wenetoklaks w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem BTK</p> <p>1) niepowodzenie po leczeniu inhibitorem BTK;</p> <p>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</p> <p>1.3.5. zanubrutynib 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>1.8. akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem</p> <p><u>Akalabrutynib (cykle 1-14):</u> Zalecana dawka akalabrutynibu wynosi 100 mg podawana 2 raz na dobę.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklu 2, dniu 1.:</u> zalecana dawka wynosi 100 mg, następnie 900 mg, którą można podać w 1. lub 2. dniu cyklu 2. Następnie w dniu 8. i 15 cyklu 2. obinutuzumab należy podawać w dawce 1 000 mg. <u>Obinutuzumab w cyklach 3-7.:</u> zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.</p> <p>Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu 2. 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>Wenetoklaks (cykle 3-14):</u> Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu 1 raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:</p> <p><u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p>	<p>3) badania wykonywane przed pierwszym podaniem wenetoklaksu oraz co tydzień przez okres dostosowania dawki:</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>4) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla ibrutynibu okresowe badania:</p> <p>a) EKG w celu wykrycia migotania przedsionków.</p> <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>2.5. akalabrutynib 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 przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem a następnie co 3 miesiące: (tj. przed rozpoczęciem cyklu 3, 6, 9, 12):</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (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>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
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>1.4. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli le- czeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), <i>Wenetoklaks</i> podaje się pierwszy raz w 1. dniu trzeciego 28- pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każ- dej z terapii w programie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>obinutuzumabem</i> w skojarzeniu z <i>chlorambucylem</i> – le- czenie trwa maksymalnie do 6 cykli; 2) <i>wenetoklaksem</i> w skojarzeniu z <i>obinutuzumabem</i> – mak- symalny czas trwania leczenia wynosi 12 cykli po 28 dni, przy czym przez 6 pierwszych cykli <i>wenetoklaks</i> poda- wany jest wraz z <i>obinutuzumabem</i>, natomiast przez kolej- ne 6 cykli (od 7 do 12 cyklu) <i>wenetoklaks</i> podawany jest w monoterapii; 3) <i>ibrutinibem</i> w skojarzeniu z <i>wenetoklaksem</i> – maksy- malny czas trwania leczenia wynosi 15 cykli po 28 dni, przy czym przez 3 pierwsze cykle <i>ibrutinib</i> podawany jest w monoterapii, natomiast przez kolejne 12 cykli (od 4 do 15 cyklu) <i>ibrutinib</i> podawany jest wraz z <i>weneto- klaksem</i>; 4) <i>akalabrutynibem</i> w skojarzeniu z <i>wenetoklaksem</i> - mak- symalny czas trwania leczenia wynosi 14 cykli po 28 dni, przy czym przez 2 pierwsze cykle <i>akalabrutynib</i> poda- wany jest w monoterapii, natomiast przez kolejne 12 	<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 trzeciego 28- dniowego cyklu w dawce 20 mg, a następnie kontynuuje się fazę dostosowania dawki zgodnie z opisem powyżej aż do osią- gnięcia zalecanej dawki leku tj. 400 mg na dobę. Następnie dawkę 400 mg podaje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 14.</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, zwsz- cza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być ko- nieczne 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 na- leży rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p> <p>1.9. <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z <i>rytuksymabem</i></p> <p><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 dobo- wej 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>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);</p> <p>3) badania wykonywane przed pierwszym podaniem <i>wene- toklaksu</i> oraz co tydzień przez okres dostosowania dawki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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>4) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczni- czego dla <i>akalabrutynib</i> okresowe badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) EKG w celu wykrycia migotania przedsionków. <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>2.6. <i>akalabrutynib</i> w skojarzeniu z <i>wenetoklaksem</i> i <i>obinutuzu- mabem</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu (przed rozpoczę- ciem każdego cyklu): <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) Badania wykonywane przed rozpoczęciem leczenia <i>obi- nutuzumabem</i> (cykl 2) oraz przed rozpoczęciem cyklu 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12:

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z *wenetoklaksem* lub z *wenetoklaksem* i *obinutuzumabem* 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>cykli (od 3 do 14 cyklu) <i>akalabrutynib</i> podawany jest wraz z <i>wenetoklaksem</i>;</p> <p>5) <i>akalabrutynibem</i> w skojarzeniu z <i>wenetoklaksem</i> i <i>obinutuzumabem</i> – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 14 cykli po 28 dni, przy czym w pierwszym cyklu <i>akalabrutynib</i> podawany jest w monoterapii, od drugiego cyklu dołączany jest <i>obinutuzumab</i> (leczenie <i>obinutuzumabem</i> trwa maksymalnie do 6 cykli), od trzeciego cyklu dołączany jest <i>wenetoklaks</i> i podawany jest przez kolejne 12 cykli leczenia</p> <p>6) <i>wenetoklaksem</i> w skojarzeniu z <i>rytuksymabem</i> – leczenie trwa maksymalnie do 24 miesięcy licząc od pierwszego 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>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, 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 anty-CD20;</p>	<p>Tydzień 4 – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Tydzień 5 i kolejne – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</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. 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>1.10. 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>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (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> <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>4) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <i>akalabrutynib</i> okresowe badania:</p> <p>a) EKG w celu wykrycia migotania przedsionków.</p> <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z *wenetoklaksem* lub z *wenetoklaksem* i *obinutuzumabem* 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>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 anty-CD20, <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</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><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>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. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p>	<p>2.7. <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z <i>rytuksymabem</i> lub <i>wenetoklaks</i> w monoterapii</p> <p>1) badania wykonywane przed pierwszym podaniem <i>wenetoklaksu</i> oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi obwodowej z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; <p>2) badanie wykonywane po okresie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> co 1 miesiąc – morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>3) badania wykonywane po okresie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> co 3 miesiące:</p> <ol style="list-style-type: none"> oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.
	<p>2. Modyfikacja dawkowania leków</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z *wenetoklaksem* lub z *wenetoklaksem* i *obinutuzumabem* 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>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 limfocytózą (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>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 wybranych wskaźników skuteczności

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
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>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>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKCYJA]	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>).	23
Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzone u chorych z rozpoznaniem CLL (<i>Robak 2024</i>).	26
Tabela 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL (<i>Robak 2024</i>).	29
Tabela 4. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta (<i>Robak 2024</i>).	31
Tabela 5. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia (<i>Robak 2024</i>).	31
Tabela 6. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w Polsce w latach 2012-2022 (<i>KRN 2025</i>). ...	33
Tabela 7. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w Polsce w 2022 roku w podziale na płeć (<i>KRN 2025</i>).	33
Tabela 8. Rekomendacje dotyczące wskazań do leczenia pacjentów z CLL (<i>iwCLL 2018</i>).	34
Tabela 9. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.	43
Tabela 10. Schematy leczenia finansowane w programie B.79. w I linii leczenia.	54
Tabela 11. Główne założenia programu lekowego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do <i>MZ 17/06/2025</i>) dotyczące leczenia I linii CLL.	55
Tabela 12. Wskazania rejestracyjne produktów leczniczych rekomendowanych w I linii leczenia CLL, refundowanych w ramach katalogu chemioterapii i refundacji aptecznej.	58
Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91 i C91.1 (<i>ZUS 2025</i>).	62
Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C91 i C91.1 (<i>ZUS 2025</i>).	63
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C91 i C91.1 (<i>ZUS 2025</i>).	63
Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznań ICD-10: C91 i C91.1 (<i>ZUS 2025</i>).	65
Tabela 17. Udziały schematów stosowanych u polskich pacjentów z CLL w roku 2024 w ramach programu lekowego (<i>otwarte dane NFZ 2025</i>).	73
Tabela 18. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej.	73
Tabela 19. Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego – Calquence (akalabrutynib).	76
Tabela 20. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (<i>MZ 17/06/2025</i>).	85
Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla skojarzenia akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab stosowanego w I linii leczenia CLL.	87
Tabela 22. Schematy leczenia finansowane w programie B.79. w I linii leczenia CLL.	91
Tabela 23. Podsumowano najnowszych wytycznych klinicznych dot. leczenia I linii CLL.	92
Tabela 24. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	97
Tabela 25. Kryteria PICOS.	99

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 26. Źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	104
Tabela 27. Skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem – opis na podstawie charakterystyki produktów leczniczych.	107
Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem (MZ 17/06/2025).....	118
Tabela 29. Skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem – opis na podstawie charakterystyki produktów leczniczych.	119
Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem (MZ 17/06/2025).....	130
Tabela 31. Skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem – opis na podstawie charakterystyki produktów leczniczych.	131
Tabela 32. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem (MZ 17/06/2025).....	143
Tabela 33. Akalabrutynib w monoterapii– opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego.	144
Tabela 34. Obecny sposób finansowania komparatora – akalabrutynib w monoterapii (MZ 17/06/2025).	152
Tabela 35. Ibrutynib w monoterapii – opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego.	153
Tabela 36. Obecny sposób finansowania komparatora – ibrutynib w monoterapii (MZ 17/06/2025).	164
Tabela 37. Zanabrutynib w monoterapii – opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego.	165
Tabela 38. Obecny sposób finansowania komparatora – zanubrutynib w monoterapii (MZ 17/06/2025).	172
Tabela 39. Leki refundowane w Polsce w leczeniu CLL – leki dostępne w ramach programu lekowego (MZ 17/06/2025).	173
Tabela 40. Leki refundowane w Polsce w I linii leczenia CLL – leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025).....	174
Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w I linii leczenia CLL – leki dostępne w ramach refundacji aptecznej (MZ 17/06/2025).....	178
Tabela 42. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 17/06/2025).....	182
Tabela 43. Wnioskowany program lekowy.	191

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat rozpoznania różnicowego przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie immunofenotypu komórek nowotworowych (<i>PTHiT-PALG-CLL 2025</i>).....	28
Wykres 2. Schemat oszacowania populacji docelowej.....	71
Wykres 3. Prognozowana liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną w Polsce – na podstawie danych KRN.....	72

Piśmiennictwo

- AE Calquence 2025** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza ekonomiczna. Kraków 2025.
- Al-Sawaf 2020** Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Tausch E, Schary W, Ritgen M, Wendtner CM, Kreuzer KA, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Hallek M, Fischer K. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Sep;21(9):1188-1200. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 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: 18.08.2025 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.
- Brown 2017** Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, Shanafelt TD, Fraser G, Rule S, Kipps TJ, Coutre S, Dilhuydy MS, Cramer P, Tedeschi A, Jaeger U, Dreyling M, Byrd JC, Howes A, Todd M, Vermeulen J, James DF, Clow F, Styles L, Valentino R, Wildgust M, Mahler M, Burger JA. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica.* 2017 Oct;102(10):1796-1805. doi: 10.3324/haematol.2017.171041.
- Brown 2025** Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, Tedeschi A, Owen C, Skarbnik A, Lysak D, Eom KS, Šimkovič M, Pavlovsky MA, Kater AP, Eichhorst B, Miller K, Munugalavadla V, Yu T, de Borja M, Ghia P; AMPLIFY investigators; AMPLIFY Investigators. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2025 Feb 20;392(8):748-762. doi: 10.1056/NEJMoa2409804.
- 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. doi: 10.1111/bjh.18075.
- CADTH/CDA-AMC 2025** CADTH. Generic Name: acalabrutinib. Project Number: PC0412-000. Indications: Acalabrutinib in combination with venetoclax [with or without obinutuzumab] for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/acalabrutinib-1>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- CHMP Calquence 2025** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation) Calquence acalabrutinib. EMA/CHMP/125193/2025. 25 April 2025. Dostępne

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

- online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-calquence-ii-28_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Brukinsa 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Brukinsa z dnia 07.05.2025 r. - EMA/VR/0000267377 (opublikowano na portalu EMA 08.05.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brukinsa>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Calquence 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Calquence z dnia 28.07.2025 r. - EMA/R/0000247050. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1479.htm>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Gazyvaro 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro z dnia 06.09.2024 r. - EMEA/H/C/PSUSA/00010279/202310 (opublikowano na portalu EMA 23.10.2024 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Imbruvica 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica z dnia 18.07.2025 r. - EMEA/H/C/003791/II/0092. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h945.htm>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Venclyxto 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto z dnia 12.03.2025 r. - EMEA/H/C/004106/IB/0049/G. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1138.htm>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- DGHO 2024** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). ICD-10 C91.1. Stand September 2024
Dostępne online pod adresem: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 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 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: 18.08.2025 r.
- Eichhorst 2023** Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, Robrecht S, Gregor M, Juliusson G, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, da Cunha-Bang C, Schneider C, Poulsen CB, Illmer T, Schöttker B, Nösslinger T, Janssens A, Christiansen I, Baumann M, Frederiksen H, van der Klift M, Jäger U, Leys MBL, Hoogendoorn M, Lotfi K, Hebart H, Gaska T, Koene H, Enggaard L, Goede J, Regelink JC, Widmer A, Simon F, De Silva N, Fink AM, Bahlo J, Fischer K, Wendtner CM, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Levin MD, van Oers M, Geisler C, Stilgenbauer S, Hallek M; GCLLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023 May 11;388(19):1739-1754. doi: 10.1056/NEJMoa2213093.

- Ermann 2025** Ermann D, Dranitsaris G, Sibel B, Peevyhouse A, Neuhalfen H, Shetty V, Patel D, Thompson SL, Teschemaker A, Narkhede M. Real-World Study Evaluating Drug Tolerability and Health Care Resource Use (HCRU) With Acalabrutinib vs Ibrutinib in Treatment-Naïve Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). International Society for Health Economics and Outcomes Research congress, 13–16 May 2025, Montreal, Canada. Value in Health, Volume 28, Issue S1. Dostępne online pod adresem: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation-cti/ispor-2025/poster-session-5/real-world-study-evaluating-drug-tolerability-and-health-care-resource-use-hcru-with-acalabrutinib-vs-ibrutinib-in-treatment-na-ve-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia-cll-small-lymphocytic-lymphoma-sll>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 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>.
- ESMO 2024** Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, Jerkeman M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. Ann Oncol. 2024 Sep;35(9):762-768. doi: [10.1016/j.annonc.2024.06.016](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.06.016).
- FIL0 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, Leprière 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 (FLO). Hemasphere. 2020 Sep 23;4(5):e473. doi: [10.1097/HS9.0000000000000473](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000473).
- Fischer 2019** Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236. doi: [10.1056/NEJMoa1815281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281).
- GBD 2024** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w portalu Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) GBD 2021, GBD Compare. Dostępne online pod adresem: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- GELLC 2025** Medina Á, Muntañola A, Crespo M, Ramírez Á, Hernández-Rivas JÁ, Abrisqueta P, Alcoceba M, Delgado J, de la Serna J, Espinet B, González M, Loscertales J, Serrano A, Terol MJ, Yáñez L, Bosch F; en nombre del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma from Chronic Lymphocytic Leukemia Spanish Group (GELLC). Med Clin (Barc). 2025 Mar 28;164(6):305-305.e17. English, Spanish. doi: [10.1016/j.medcli.2024.10.018](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.10.018).
- Hallek 2025** Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Am J Hematol. 2025 Mar;100(3):450-480. doi: [10.1002/ajh.27546](https://doi.org/10.1002/ajh.27546).

- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- 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: 18.08.2025 r.
- ICD-11 2025** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2025-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 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.
- Jain 2019** Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, Takahashi K, Estrov Z, Fowler N, Kadia T, Konopleva M, Alvarado Y, Yilmaz M, DiNardo C, Bose P, Ohanian M, Pemmaraju N, Jabbour E, Sasaki K, Kanagal-Shamanna R, Patel K, Jorgensen J, Garg N, Wang X, Sondermann K, Cruz N, Wei C, Ayala A, Plunkett W, Kantarjian H, Gandhi V, Wierda W. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2095-2103. doi: 10.1056/NEJMoa1900574.
- Janiszewska 2025** Janiszewska A., Urbańska-Banik S. Gad B., Plisko R. The cost analysis of treatment for patients with newly diagnosed CLL using therapies funded under the drug program B.79 "Treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia (ICD 10: C.91.1)" *J Health Policy Outcomes Res* [Internet]. 2025. Dostępne online pod adresem: <https://jhpor.com/article/2434-the-cost-analysis-of-treatmentfor-patients-with-newly-diagnosed-cll-using-the-therapies-funded-underthe-drug-program-b79-treatment-of-patients-with-chronic-lymphocytic-leukaemia-icd-10-c911>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- Kater 2022** Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, Benjamini O, Janssens A, Osterborg A, Robak T, Simkovic M, Stevens D, Voloshin S, Vorobyev V, Ysebaert L, Qin R, Steele AJ, Schuier N, Baeten K, Caces DB, Niemann CU. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid*. 2022 Jul;1(7):EVIDoaa2200006. doi: 10.1056/EVIDoaa2200006.
- KE Calquence 2025** KOMISJA EUROPEJSKA. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 2.6.2025 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2020)7760 final pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Calquence - akalabrutynib”. Bruksela, dnia 2.6.2025 C(2025)3667 final. Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250602166220/dec_166220_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- KRN 2025** Baza Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 2000-2021
Dostęp online: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 04.08.2025 r.
- Lorenzovici 2023** Lorenzovici L, Szilberhorn L, Farkas-Ráduly S, Gasparik AI, Precup AM, Nagy AG, Niemann CU, Aittokallio T, Kaló Z, Csanádi M. Systematic Literature Review of Economic Evaluations

- of Treatment Alternatives in Chronic Lymphocytic Leukemia. *BioDrugs*. 2023 Mar;37(2):219-233. doi: 10.1007/s40259-023-00583-9.
- LRF 2024** Soumerai JD, Barrientos J, Ahn I, Coombs C, Gladstone D, Hoffman M, Kittai A, Jacobs R, Lipsky A, Patel K, Rhodes J, Skarbnik A, Thompson M, Ermann D, Reville P, Shah H, Brown JR, Stephens DM. Consensus recommendations from the 2024 Lymphoma Research Foundation workshop on treatment selection and sequencing in CLL or SLL. *Blood Adv*. 2025 Mar 11;9(5):1213-1229. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014474.
- Mukkamalla 2023** Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. [Updated 2023 Mar 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/> Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- Munir 2025** Munir T, Čiburienė E, Graklanov V, Gospodinova M, Jakšić O, Lipar L, Marton I, Panovská A, Petříková L, Pileckyte R, Pozsonyi Z, Slanina M, Škerget M, Bulj N. Practical Management of Cardiovascular Adverse Events with BTKi Treatment in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Consensus Report by Hematologists and Cardiologists. *Acta Haematol*. 2025 Jul 18:1-24. doi: 10.1159/000547426. Epub ahead of print.
- MZ 18/12/2024** Obwieszczenie z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku.
- 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 3.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 3.2025 — April 2, 2025
- NCPE 2025** NCPE. Acalabrutinib (Calquence®) for CLL. HTA ID: 25040. Rapid review completed: 16/07/2025. Dostęp online : <https://www.ncpe.ie/acalabrutinib-calquence-for-ctl-hta-id-25040/>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- NFZ 2025** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp online : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- NICE 2025** NICE. Acalabrutinib and venetoclax with or without obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia [ID6232]. In development [GID-TA11230]. Expected publication date: 22 April 2026
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11230>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- Niemann 2025** Niemann CU, Varghese A, Munir T, Goergen E, Eichhorst B. When and How Long to Treat Chronic Lymphocytic Leukemia? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2025 Jun;45(3):e473656. doi: 10.1200/EDBK-25-473656.

- Niepublikowane statystyki NFZ 2025** Niepublikowane statystyki NFZ, dotyczące liczby pacjentów (unikalne identyfikatory pacjentów) otrzymujących leczenie wenetoklaksem w ramach programu B.79 w kolejnych okresach od 12.2023 roku do końca kolejnych miesięcy 2024 i 2025 roku. Znak sprawy: NFZ-DGL.0143.68.2025 2025.245939.ANDY. Dane przekazane przez NFZ z dniem 30.05.2025 r.
- Otwarte dane NFZ 2025** Liczba pacjentów w programie lekowym leczenia chorych na białaczkę limfocytową, data publikacji danych: 05.06.2025 r.
Dostęp pod adresem: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/program-lekowy-bialaczka-limfocytowa>
Data ostatniego dostępu: 05.08.2025 r.
- Pashos 2013** Pashos CL, Flowers CR, Kay NE, Weiss M, Lamanna N, Farber C, Lerner S, Sharman J, Grinblatt D, Flinn IW, Kozloff M, Swern AS, Street TK, Sullivan KA, Harding G, Khan ZM. Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Support Care Cancer*. 2013 Oct;21(10):2853-60. doi: 10.1007/s00520-013-1854-z.
- PDQ 2025** PDQ Adult Treatment Editorial Board. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2025 Apr 25. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66035/>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- PTHIT-PALG-CLL 2025** Hus I, Giannopoulos K, Jamroziak K, Wołowiec D, Roliński J, Robak T. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2025, *Acta Haematol Pol* 2025, DOI: 10.5603/ahp.106584. Published online: 2025-06-11. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/106584/83314
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- PTOK 2020** Hus I, Wołowiec D. Przewlekła białaczka limfocytowa. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* 2020. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- Puła 2024** Puła B, Iskierka-Jażdżewska E, Jamroziak K, et al. Expert opinion on use of acalabrutinib for chronic lymphocytic leukemia treatment. *Acta Haematol Pol* 2024; 55 (3): 130–136. DOI: 10.5603/ahp.100523.
- Robak 2024** Robak T. VI.G.2.1. Przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów. W: *Interni Szczeklika*. Data weryfikacji: 3 czerwca 2024
- Rogers 2021** Rogers KA, Emond B, Manceur AM, Kinkead F, Lafeuille MH, Lefebvre P, Huang Q. Real-world treatment sequencing and healthcare costs among CLL/SLL patients treated with venetoclax. *Curr Med Res Opin*. 2021 Aug;37(8):1409-1420. doi: 10.1080/03007995.2021.1929894.
- Rogers 2022** Rogers KA, Lu X, Emond B, Côté-Sergent A, Kinkead F, Lafeuille MH, Lefebvre P, Huang Q. Clinical and economic burden of tumor lysis syndrome among patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: A real-world US retrospective study. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022 Sep;28(9):1033-1045. doi: 10.18553/jmcp.2022.22075.
- SEER 2025** SEER. Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Dostępne online pod adresem: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.

- Shanafelt 2007** Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, Reinalda M, Sloan JA, Call TG. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol.* 2007 Oct;139(2):255-64. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06791.x.
- Sile 2023** Sile B, Horchi D, Rault B, Mulvihill E, Beusterien K, Stewart K, De Miranda PAP, Guillaume X. Understanding Patient and Physician Perceptions Regarding Treatment-Related Adverse Events in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* 2023;142:6546–6546. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-177704>.
- 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.
- Zhu 2025** Zhu L, Fan L, Peng S, Luo X, Wen J. The Global Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia and Its Attributable Factors in 204 Countries and Territories: Findings from the Global Burden of Disease 2021 Study and Projections to 2035, 25 June 2025, PREPRINT (Version 1). [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6751105/v1>]. Dostępne online pod adresem: <https://www.researchsquare.com/article/rs-6751105/v1>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ZUS 2025** 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: 18.08.2025 r.