

Warszawa, dnia 5 stycznia 2026 roku

BeOne Medicines Poland sp. z o. o.  
ul. Czackiego 15/17  
00-043 Warszawa

Szanowny Pan

Daniel Rutkowski  
Prezes Agencji Oceny Technologii  
Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 26 listopada 2025 r. znak sprawy:  
OTOW.423.2.3.2025.9.AM – lek Bruksina

Szanowny Panie Prezesie,

w nawiązaniu do pisma z dnia 26 listopada 2025 r. znak sprawy: OTOW.423.2.3.2025.9.AM, odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)”:

- Bruksina, zanubrutinibum, kaps. twarde, 80 mg, 120 szt., GTIN: 08720598340112,

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.<sup>1</sup>, niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

## I Aktualność przedstawionej dokumentacji

1. *Dotyczy aktualności informacji zawartych w analizach na dzień złożenia wniosku*
  - W odpowiedzi na oczekiwania AOTMiT dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z zasobów bazy WHO zostały zaktualizowane i są dostępne w AKL w Rozdz. 8.3.
  - Wytyczne **Lymphoma Research Foundation 2024** [1] oraz **Greek Consensus 2025** [2] zostały uwzględnione w APD (Rozdz. 3.). Należy podkreślić, że nie wpływają one na wnioski wynikające z analizy wcześniej uwzględnionych wytycznych praktyki klinicznej. Ponadto, zgodnie z wytycznymi HTA 2016,

<sup>1</sup> w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Wnioskodawca nie jest zobligowany do uwzględniania wszystkich opublikowanych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej.

Z kolei prace **Jamil 2025** [3] oraz **Buchrits 2025** [4], choć opublikowane przed datą złożenia wniosku, **nie spełniają kryteriów włączenia do AKL**. Publikacja Jamil 2025 stanowi przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową przeprowadzoną w populacji mieszanej pod względem linii leczenia, przy czym autorzy nie przedstawili wyników analizy warstwowej (obszar niezgodności: Populacja – brak danych dla chorych w I linii leczenia CLL/SLL). Natomiast praca Buchrits 2025 jest przeglądem systematycznym z meta-analizą dotyczącym powikłań infekcyjnych u chorych stosujących BTKi w przebiegu CLL/SLL, również przeprowadzonym niezależnie od linii leczenia CLL/SLL oraz rodzaju BTKi (obszar niezgodności: Interwencja/Komparator – brak wyników i wniosków dla porównania ZAN względem właściwych komparatorów).

Natomiast praca wskazana przez AOTMiT, tj. **Munir 2025a** [5], mimo że została opublikowana po dacie złożenia wniosku, została uwzględniona ze względu na jej charakter uzupełniający. Praca ta szczegółowo została opisana w dokumencie stanowiącym uzupełnienie przedłożonych analiz („Uzupełnienie analiz”).

- Dodatkowo Wnioskodawca, odnosząc się do prośby AOTMiT o uwzględnienie opublikowanych po dacie złożenia wniosku wytycznych praktyki klinicznej NCCN 2025 (v.1.2026) [6], rekomendacji finansowej (PBAC 2025) [7], opracowania wtórnego Munir 2025b [8], a także badania Krackeler 2025 [9] dokonał odpowiednich uzupełnień (dokument „Uzupełnienie analiz”). Jedynie nie przedstawiono wyników opracowania wtórnego Alatawi 2025 [10], gdyż nie spełniało ono kryterium włączenia do AKL ze względu na brak porównania zanubrutynibu z wybranymi komparatorami (obszar niezgodności, Komparatory: brak porównania z wybranymi komparatorami).

## II Status rejestracyjny analizowanych opcji

2. W odpowiedzi na uwagę AOTMiT dotyczącą statusu refundacyjnego, Wnioskodawca pragnie podkreślić, że został on przedstawiony prawidłowo. Oceniana interwencja i wskazane komparatory są w warunkach polskich finansowane w ramach programu lekowego B.79. Choć program ten jest formalnie dedykowany pacjentom z rozpoznaniem C91.1 (CLL/SLL), to sama jego treść wskazuje na możliwość stosowania tych terapii tylko w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), a fakt ten budzi często kontrowersje interpretacyjne.

Należy podkreślić, że przedłożony wniosek **nie ma na celu poszerzenia populacji docelowej leku Brukinsa o pacjentów z SLL**. Zaproponowana, a następnie uzgodniona wersja programu lekowego zawiera zapisy dotyczące SLL, jednak zmiana jak już wspomniano wcześniej ma charakter wyłącznie administracyjny. Stanowi odpowiedź na potrzeby środowiska klinicystów oraz Ministerstwa Zdrowia, a jej celem było uporządkowanie nomenklatury i ujednolicenie zapisów programu lekowego B.79 z obecnym stanem wiedzy medycznej i praktyką kliniczną.

Zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi **SLL i CLL stanowią jedną jednostkę chorobową**, co potwierdzają:

- wspólny kod wg klasyfikacji WHO ICD-10 (C91.1),
- klasyfikacja WHO w nowszych wersjach (ICD-11: 2A82.0) [11],
- wytyczne praktyki klinicznej, które publikują wspólne rekomendacje dla SLL i CLL [1, 6],
- a także stanowiska samej Agencji, czego przykładem jest rekomendacja Prezesa AOTMiT wydawana na potrzeby wniosku w trybie ratunkowego dostępu do terapii lekowych [12, 13].

### III Niezgodności w ramach analizy klinicznej

#### 1. Dotyczy kryteriów selekcji do przeglądu systematycznego

- a) Doprecyzowano dawkowanie terapii w kryteriach włączenia dla komparatorów AKL Rozdz. 3.2.
- b) W odpowiedzi na uwagi AOTMiT zweryfikowano kryteria włączenia dla badań RWD, dopuszczając możliwość włączenia pracy Luo 2025 [14]. Należy podkreślić, że badanie Luo 2025 zostało przeprowadzone w populacji CLL/SLL o zróżnicowanym stanie sprawności (fitness), obejmując zarówno chorych z grupy UNFIT, jak i FIT (w pracy nie zostały wskazane ograniczenia związane z tym aspektem). Co istotne, wyniki tego badania pozostają spójne z rezultatami uzyskanymi w głównym badaniu klinicznym dotyczącym zanubrutynibu, tj. SEQUOIA (nie osiągnięto mediany PFS, ani OS, a odsetki 36-mies. PFS i OS również były porównywalne i wynosiły w obu badaniach odpowiednio 84% i 92%, ponadto w badaniu Luo 2025 nie odnotowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa).
- c) Przeszukania przedstawione w AKL, w tym **przeszukanie nr 2**, które obejmowało okres [REDACTED] **do 25 sierpnia 2025 r.** (a nie — jak wskazano w piśmie — od 1 lipca 2022 r. do 30 lipca 2025 r.), zostały **przeprowadzone oraz zaraportowane prawidłowo**. W związku z powyższym **nie ma potrzeby wprowadzania jakichkolwiek korekt**. Zgodnie z wytycznymi HTA, w celu identyfikacji dowodów naukowych dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności przeprowadza się przeszukania ukierunkowane na identyfikację opublikowanych opracowań wtórnych. Dopiero w przypadku ich braku wykonuje się wyszukiwania mające na celu identyfikację pojedynczych publikacji dla analizowanych interwencji. W odniesieniu do przeszukań dotyczących populacji FIT zastosowano ograniczenie czasowe polegające na wyszukiwaniu dowodów naukowych dla trzech komparatorów (IBR, AKA, VEN+OBI) [REDACTED]. Jest to data odpowiadająca ostatniemu dniowi wyszukiwania w przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Zamawiającego. Uzasadnieniem takiego podejścia jest fakt, że w trakcie prac nad AKL zidentyfikowano opracowanie Stożek-Tutro 2025 [15] (ostatnia data wyszukiwania 23 maja 2023 r.), na podstawie którego potwierdzono brak randomizowanych badań klinicznych dla wskazanych komparatorów opublikowanych [REDACTED]. **W praktyce oznacza to, że poszukiwanie dowodów naukowych dla populacji FIT (komparatory IBR, AKA, VEN+OBI) bez ograniczeń czasowych nie tylko nie znajduje uzasadnienia merytorycznego, jak również nie jest wymagane.**

## **2. Dotyczy kryteriów selekcji do przeglądu systematycznego**

W odpowiedzi na uwagi AOTMiT Wnioskodawca pragnie poinformować, że przedłożone analizy są zgodne z uzgodnioną wersją programu lekowego. W celu zachowania spójności raportowania z APD v. 2.00, Rozdz. 4.3., usunięto proponowaną wcześniej wersję programu lekowego.

## **3. Refundowane technologie opcjonalne dla populacji SLL**

W odpowiedzi na uwagę AOTMiT Wnioskodawca pragnie wyjaśnić, że odstąpiono od wyznaczania odrębnych komparatorów dla zanubrutynibu w populacji SLL, ponieważ – zgodnie z przedstawionymi powyżej wyjaśnieniami – SLL i CLL uważa się za tę samą jednostkę chorobową (patrz II pkt 2). W programie lekowym B.79 wskazany kod ICD-10 (C91.1) obejmuje zarówno SLL, jak i CLL. Oznacza to, że zmiana programu polegająca na dodaniu zapisów odnośnie do SLL ma charakter wyłącznie porządkujący i służy ujednoliceniu zapisów z obowiązującą wiedzą medyczną oraz praktyką kliniczną.

## **4. Brak analizy porównawczej dla ZAN vs VEN+OBI oraz VEN+IBR**

W odpowiedzi na wątpliwości AOTMiT Wnioskodawca przedstawił w dokumencie „Uzupełnienie analiz” (Rozdz. 2.3.) wyniki porównania zanubrutynibu z terapiami VEN+OBI oraz VEN+IBR, wykorzystując techniki porównań z dostosowaniem (MAIC) na podstawie prac Munir 2025a [5] i Munir 2025b [8]. Uzyskane wyniki charakteryzują się wyższą wiarygodnością niż zestawienia jakościowe, zwłaszcza w sytuacji, gdy porównywane terapie różnią się długością okresu leczenia, a dostępne dla nich dowody naukowe – długością obserwacji. Wyniki obu analiz (Munir 2025a i Munir 2025b) wskazują, że stosowanie zanubrutynibu wiąże się ze zbliżonym, a w niektórych przypadkach nawet korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z populacjami stosującymi VEN+OBI oraz VEN+IBR.

## **5. Kwerendy w bazach informacji medycznej**

W odpowiedzi na uwagę AOTMiT Wnioskodawca pragnie wyjaśnić, że decyzja o odstąpieniu od odrębnych przeszukań dla populacji SLL była świadoma i miała **dwa kluczowe uzasadnienia**:

**1. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną SLL i CLL stanowią tę samą jednostkę chorobową.** Potwierdzają to klasyfikacje WHO, identyczny kod ICD-10 (C91.1), wytyczne praktyki klinicznej, które formułują wspólne rekomendacje dla SLL i CLL, a także stanowisko AOTMiT [12, 13]. W związku z tym uwzględnienie SLL w kwerendach jako odrębnego rozpoznania nie znajduje uzasadnienia klinicznego.

**2. Nie istnieją odrębne, dedykowane populacji SLL dowody naukowe, których włączenie do AKL byłoby wymagane.** Wszystkie dostępne dane dotyczące SLL są raportowane łącznie z danymi dla CLL, a udział pacjentów z SLL w populacjach poszczególnych badań jest niewielki (np. w badaniu SEQUOIA: 8-10%, GLOW: 4-9%, Luo 2025: 4%). Przeprowadzone dodatkowo **wyszukiwania**

**kontrolne** potwierdziły, że nie ma publikacji przedstawiających wyniki badań randomizowanych lub innych istotnych opracowań dotyczących wyłącznie SLL („Uzupełnienie analiz”, Rozdz. 2.4.).

W świetle powyższego brak odrębnych kwerend dotyczących SLL jest w pełni uzasadniony klinicznie i merytorycznie, a wykonane przeszukania na potrzeby AKL obejmują całość dostępnych dowodów naukowych odpowiadających na postawione pytanie klinicznie.

## 6. Dane z bazy EudraVigilance

W odpowiedzi na zgłoszoną przez AOTMiT uwagę Wnioskodawca pragnie wyjaśnić, że dane dotyczące bezpieczeństwa zostały zaktualizowane w oparciu o bazę **VigiBase**, prowadzoną przez WHO. Baza ta integruje zgłoszenia z wielu systemów krajowych i regionalnych, w tym również dane raportowane do europejskiej bazy **EudraVigilance** [16].

Oznacza to, że informacje z EudraVigilance są już w sposób pośredni i kompletny odzwierciedlone w analizie opartej na VigiBase. Przedstawianie odrębnej analizy jedynie z EudraVigilance nie wnosiłoby dodatkowej wartości merytorycznej, a jedynie powielałoby dane już ujęte w szerszej analizie globalnej.

## 7. Dodatkowe uwagi do AKL (aktualizacja [REDAKTOWANE], wartość przyjętego progu istotności, przypis bibliograficzny, prezentacja wyników w formie tabeli)

a) W odpowiedzi na uwagę AOTMiT dotyczącą braku aktualizacji analizy [REDAKTOWANE] z uwagi na nowe zidentyfikowane badania zwłaszcza dla komparatorów, Wnioskodawca pragnie wyjaśnić, że nie prowadzi bieżącej aktualizacji analiz [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Z kolei opracowania przygotowywane we współpracy ze środowiskiem akademickim mają charakter badawczy i **pozostają poufne do czasu ich oficjalnej publikacji**, co uniemożliwia ich wykorzystanie w analizach HTA przed publicznym udostępnieniem.

W związku z tym Wnioskodawca w chwili złożenia niniejszego wniosku refundacyjnego nie posiadał dostępu do zaktualizowanej wersji [REDAKTOWANE]. Dlatego jedynym metodycznie dopuszczalnym rozwiązaniem było przedstawienie zestawienia jakościowego nowo zidentyfikowanych publikacji, co zostało wykonane w AKL (Rozdz. 6.3.).

b) Wnioskodawca pragnie wyjaśnić, że wskazanie progu  $\geq 15\%$  w zestawieniu jakościowym miało charakter czysto opisowy i służyło jedynie przejrzystej prezentacji danych. W AKL nie odnoszono tego progu ani do istotności statystycznej, ani do istotności klinicznej.

Próg ten został przyjęty wyłącznie jako:

- o uproszczone narzędzie porządkujące różnice obserwowane pomiędzy terapiami w danych nieskorygowanych (przy braku możliwości wykonania analizy porównawczej typu MAIC/NMA) oraz

- o sposób na wskazanie różnic większych niż drobne wahania wynikające np. z heterogeniczności badań (m.in. odmienne populacje, różny czas obserwacji).

Podsumowując, zaproponowany próg nie stanowił formalnego kryterium istotności, lecz służył uporządkowaniu wyników zestawienia jakościowego. Pozwoliło to na bardziej transparentne i spójne formułowanie wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji w oparciu o dostępne, nieskorygowane wyniki.

c) Poprawiono nieaktywny odnośnik bibliograficzny.

d) Wyniki ze strony 92 AKL przedstawiono w formie tabelarycznej.

#### IV Uwagi do analizy ekonomicznej

1. Brak oszacowania współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalną wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych oraz brak oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] w analizie ekonomicznej zestawiono również wyniki w zakresie

efektów zdrowotnych. Wyniki te zaczerpnięto z analizy klinicznej i w przypadku porównania pośredniego [REDACTED] [REDACTED] natomiast w przypadku zestawienia jakościowego w postaci median wraz z przedziałami ufności.

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## *2. Horyzont czasowy uwzględniony w analizie*

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: w rocznym oraz 2-letnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## *3. Brak podania przyczyny wykluczenia publikacji na etapie pełnych testów*

Dokument został uzupełniony o uzasadnienie wykluczenia publikacji na etapie pełnych tekstów w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego analiz ekonomicznych.

## *4. Dodatkowe uwagi do analizy ekonomicznej*

a) Jak wskazano w analizie ekonomicznej zdarzenia niepożądane nie zostały uwzględnione w obliczeniach [REDACTED].

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Warto również podkreślić, iż w większości dostępne wytyczne kliniczne w zakresie leczenia pacjentów w uprzednio nieleczonej przewlekłą białaczką limfocytową wskazują na przewagę ZAN i AKA nad IBR w zakresie toksyczności stosowanego leczenia, natomiast ZAN i AKA nie są w tym zakresie różnicowane (ESMO 2024 [26], NCCN 2025 [6], Greek Consensus 2025 [2]). ZAN należy do grona tzw. inhibitorów BTK drugiej generacji, które w porównaniu z lekiem pierwszej generacji (IBR) cechuje się większą biodostępnością w osoczu oraz selektywnością mechanizmu działania, tj. w mniejszym stopniu hamuje kinazy tyrozynowe inne niż docelowa [27, 28]. W badaniu profilowania kinomu (zbioru genów kodujących kinazy) przeprowadzonego m.in. dla zanubrutynibu, ibrutynibu, akalabrutynibu oraz M27 (główny metabolit akalabrutynibu) wykazano, że ZAN hamował 7 kinaz „off-target”, podczas gdy IBR – 17, AKA – 15 oraz M27 – 23 [29]. Efektem powyższych odmienności farmakologicznych jest korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz większa skuteczność terapeutyczna ZAN. Dodatkowo przeprowadzone analizy wskazują na skuteczność ZAN u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła nietolerancja leczenia ibrutynibem lub akalabrutynibem, co dodatkowo podkreśla jego wartość kliniczną [30].

W związku z powyższym, brak uwzględnienia kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w analizie jest uzasadnione. W przypadku porównania z IBR jest to założenie konserwatywne. Dla porównania z AKA wyniki odnośnie zdarzeń niepożądanych [REDACTED] obarczone są ograniczeniami i należy je traktować z ostrożnością, zatem w świetle pozostałych dowodów naukowych brak ich uwzględnienia wydaje się być uzasadniony. W konsekwencji odstąpiono od uzupełnienia analiz o obliczenia związane z kosztami leczenia zdarzeń niepożądanych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

b) W dołączonym opisie analizy ekonomicznej naniesiono zmiany w opisie wskazanej tabeli (Tabela 20).

c) Analiza ekonomiczna została uzupełniona o odpowiednie wyjaśnienia dla tabeli 37 oraz 38.



#### IV Uwagi do analizy wpływu na budżet

##### *1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w odniesieniu do populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową*

Oszacowanie rocznej liczebności populacji pacjentów obejmującej wszystkich pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie liczby pacjentów leczonych w programie lekowym leczenia białaczki limfocytowej.

Zgodnie z kryteriami iwCLL, u pacjentów ze stabilną i bezobjawową chorobą, niezależnie od statusu wcześniejszego leczenia, nie stosuje się żadnych interwencji terapeutycznych, a jedynie obserwację chorego (strategia watch and wait). Podstawą do rozpoczęcia leczenia w CLL w pierwszej i kolejnych liniach jest m.in. wystąpienie objawów chorobowych (active disease), stwierdzenie postępującej niewydolności szpiku kostnego, masywne powiększenie narządów układu limfatycznego [31]. W terapii stosuje się przede wszystkim terapie celowane, a dopiero w sytuacjach, gdy istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania, alternatywę stanowi immunochemioterapia bądź chemioterapia [32].

W świetle powyższego, oszacowanie omawianej populacji pacjentów przeprowadzone na podstawie liczby pacjentów leczonych w programie lekowym wydaje się właściwe. Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom analityków AOTMiT dokonano zmiany obliczeń i oszacowania przeprowadzono w oparciu o liczbę wszystkich pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce. Podkreślenia wymaga jednak fakt, że tak oszacowana populacja pacjentów jest oszacowaniem najpewniej niemożliwym do osiągnięcia – nie wszyscy pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową będą kwalifikować się do rozpoczęcia terapii w danym roku.

##### *2. Horyzont czasowy uwzględniony w analizie (rozpoczęcie refundacji ZAN we wnioskowanym wskazaniu od 1 stycznia 2026 r.) oraz brak uwzględnienia pacjentów, którzy zmienią leczenie na ZAN w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym inhibitorem BTK w monoterapii w ramach leczenia 1. linii*

Należy podkreślić, iż ze względu na niewielką dynamikę liczby pacjentów z populacji docelowej r/r, ewentualna zmiana założenia o rozpoczęciu finansowania ze środków publicznych ZAN we wnioskowanym wskazaniu od 1 stycznia 2027 r. (zamiast 1 stycznia 2026 r.) nie będzie miała istotnego wpływu na wielkość oszacowanej populacji docelowej i wielkość wydatków prognozowanych w ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, a w konsekwencji nie będzie miała wpływu na wnioski płynące z analizy [REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji wyników w przeprowadzonej analizie wpływu na budżet.

Tabela 1.  
Liczebność populacji docelowej w latach 2026–2028

| Scenariusz             | 2026  | 2027  | 2028  |
|------------------------|-------|-------|-------|
| Subpopulacja FIT       |       |       |       |
| Scenariusz istniejący  | 373   | 376   | 381   |
| Scenariusz nowy        | 373   | 376   | 381   |
| Subpopulacja UNFIT     |       |       |       |
| Scenariusz istniejący  | 1 070 | 1 076 | 1 092 |
| Scenariusz nowy        | 1 070 | 1 076 | 1 092 |
| Subpopulacja całkowita |       |       |       |
| Scenariusz istniejący  | 1 444 | 1 452 | 1 473 |
| Scenariusz nowy        | 1 444 | 1 452 | 1 473 |

Tabela 2.  
Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet przy założeniu horyzontu czasowego na lata 2026–2027 oraz 2027–2028

| Scenariusz            | Horyzont czasowy: 2026–2027 |      | Horyzont czasowy: 2027–2028 |      | Różnica w wynikach między horyzontem 2027–2028, a 2026–2027 |        |
|-----------------------|-----------------------------|------|-----------------------------|------|-------------------------------------------------------------|--------|
|                       | 2026                        | 2027 | 2027                        | 2028 | I rok                                                       | II rok |
| Subpopulacja FIT      |                             |      |                             |      |                                                             |        |
| Scenariusz istniejący |                             |      |                             |      |                                                             |        |
| Scenariusz nowy       |                             |      |                             |      |                                                             |        |
| Wydatki inkrementalne |                             |      |                             |      |                                                             |        |
| Subpopulacja UNFIT    |                             |      |                             |      |                                                             |        |
| Scenariusz istniejący |                             |      |                             |      |                                                             |        |
| Scenariusz nowy       |                             |      |                             |      |                                                             |        |
| Wydatki inkrementalne |                             |      |                             |      |                                                             |        |
| Populacja całkowita   |                             |      |                             |      |                                                             |        |
| Scenariusz istniejący |                             |      |                             |      |                                                             |        |
| Scenariusz nowy       |                             |      |                             |      |                                                             |        |
| Wydatki inkrementalne |                             |      |                             |      |                                                             |        |

Brak uwzględnienia w analizie pacjentów, którzy otrzymają ZAN w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia innymi inhibitorami BTK został podyktowany brakiem danych umożliwiających przeprowadzenie tych obliczeń.

Należy podkreślić, że pacjenci otrzymujący leczenie w ramach 1. linii terapii spełniają kryteria umożliwiające wdrożenie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, zatem wymagają leczenia, a leczenie kontynuowane jest aktualnie do wystąpienia progresji choroby. W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia inhibitorami BTK zapewne niezbędne będzie szybsze wdrożenie leczenia kolejnej linii ze względu na brak efektów zdrowotnych uzyskanych w ramach 1. linii leczenia i w konsekwencji szybsze wystąpienie progresji choroby. Zatem możliwość zastosowania ZAN w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia innymi inhibitorami BTK zamiast konieczności włączenia u pacjenta kolejnej linii terapii nie powinna mieć istotnego wpływu dla płatnika publicznego –

### 3. Brak uwzględnienia wpływu populacji SLL w analizie

Jak wskazano wcześniej chorych z SLL wyróżniono wyłącznie w celach porządkujących i administracyjnych. CLL i SLL są różnymi manifestacjami tej samej jednostki chorobowej, klasyfikowanej pod wspólnym kodem ICD-10 (C91.1). Z tego względu, dla większej przejrzystości definicji populacji docelowej, obie formy choroby zostały wskazane w ramach definicji populacji docelowej.

Warto zaznaczyć, że oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto m.in. na danych odnośnie chorobowości oraz liczby zgonów dla kodu ICD-10 C91.1, a więc dla kodu, w którym uwzględnieni są pacjenci z manifestacją SLL [33, 34]. Również w publikacji Lech-Marańda 2022 [35] wykorzystanej w obliczeniach autorzy publikacji w ramach przewlekłej białaczki limfocytowej wskazują, że w rzeczywistości jest to zarówno CLL, jak i SLL.

Mając na uwadze powyższe, proponowane zmiany w programie lekowym odnośnie dopisania rozpoznania SLL nie będą miały wpływu na liczebność populacji wskazanej we wniosku oraz związane z nimi konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego, a przyjęte w analizie wpływu na budżet założenia i wyniki należy uznać za właściwe.

### Uwagi do wszystkich analiz – dotyczy dowodów naukowych dla populacji FIT

Wnioskodawca zgadza się z uwagą AOTMiT, że populacja objęta refundacją dla zanubrutynibu dotyczy obecnie wyłącznie pacjentów z CLL z przeciwwskazaniami do leczenia schematem FCR (tzw. populacja UNFIT). **Niemniej Wnioskodawca zdecydował się na przedłożenie wniosku obejmującego całą populację rejestracyjną zanubrutynibu, przede wszystkim ze względu na zakres dostępnych dowodów naukowych.**

Głównym badaniem rejestracyjnym, które stanowiło podstawę dopuszczenia zanubrutynibu do obrotu w leczeniu I linii CLL, było badanie SEQUOIA. Choć zostało ono przeprowadzone w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia FCR (czyli UNFIT), to dane z tego badania umożliwiają ekstrapolację danych klinicznych uzyskanych w populacji pacjentów UNFIT na populację FIT. Wynika to z faktu, że skuteczność ww. leków jest determinowana przede wszystkim ich specyficznym mechanizmem działania, który ukierunkowany jest na molekularne szlaki sygnałowe odpowiedzialne za przeżycie i proliferację komórek nowotworowych. Mechanizm ten nie zależy od wieku pacjenta ani od obecności chorób współistniejących – czynników, które w największym stopniu odróżniają populacje FIT i UNFIT, a które odgrywają kluczową rolę w przypadku tradycyjnych terapii cytotoksycznych. Leczenie celowane, takie jak inhibitory BTK (np. ZAN, IBR, AKA) czy inhibitory BCL-2 (np. VEN), jest zazwyczaj lepiej tolerowane niż chemioimmunoterapia, a jego profil bezpieczeństwa i skuteczność pozostają zbliżone w różnych grupach pacjentów, niezależnie od ich ogólnej sprawności. Potwierdzają to m.in. badania kliniczne, w których analizowano te same schematy terapeutyczne w populacjach FIT

i UNFIT. Przykładem może być terapia VEN+OBI, dla której uzyskano zbliżone efekty terapeutyczne w populacji UNFIT (badanie CLL14) i w populacji FIT (badanie GAIA/CLL13) - odsetek 5-letnich PFS i OS w badaniu CLL14 wynosił odpowiednio 64,9% i 95,1% a w badaniu GAIA/CLL13 65,7% i 81,9%. Co więcej, po złożeniu wniosku refundacyjnego, na międzynarodowej konferencji iwCLL, która odbyła się w Krakowie w dniach 12-15 września 2025 r., firma BeOne zaprezentowała wyniki analizy *post-hoc* z badania SEQUOIA (Shadman 2025 [36]), które zostało dostosowane w taki sposób, by wyodrębnić populację pacjentów spełniających kryteria zbliżone do populacji FIT (z badania wykluczono chorych m.in. z CIRS  $\leq 6$ , CrCl  $\geq 50$  ml/min, bez del(17p)/mTP53)). Analiza objęła 53% populacji ITT badania SEQUOIA, tj. 252 pacjentów (123 otrzymujących zanubrutynib, 129 leczonych schematem BR). Wyniki wspomnianej analizy nie tylko potwierdziły dotychczasowe wnioski z badania SEQUOIA, wskazujące na przewagę zanubrutynibu nad schematem BR, ale jednocześnie wskazały, że efekt terapeutyczny zanubrutynibu może być jeszcze bardziej wyraźny w populacji zbliżonej do FIT niż wcześniej obserwowany w całej populacji badania SEQUOIA. Przykładowo, przeżycie wolne od progresji (PFS) po 42 mies. w populacji zbliżonej do FIT wyniosło 87,1%, a w całej populacji ITT 82,4%. Co więcej analiza porównawcza pomiędzy ZAN a BR wskazywała na pogłębienie obserwowanego wcześniej efektu terapeutycznego w odniesieniu do PFS (populacja ~FIT: HR = 0,23 [0,13; 0,40],  $p < 0,0001$ ; populacja ITT: HR = 0,29 [0,21; 0,40];  $p < 0,0001$ . Dodatkowo, w analizowanej podgrupie FIT zaobserwowano korzystniejszy profil bezpieczeństwa (szczegóły przedstawiono w dokumencie „Uzupełnienie analiz”).

Również agencje regulatorowe, w tym EMA, uwzględniając aktualną wiedzę biologiczną i medyczną, dopuściły zanubrutynib do obrotu w całej populacji chorych na CLL/SLL – mimo że podstawą rejestracji w leczeniu I linii było pojedyncze badanie RCT przeprowadzone w populacji UNFIT (SEQUOIA) [37]. W ślad za tą decyzją poszły zarówno międzynarodowe, jak i krajowe towarzystwa naukowe (np. PALG, ESMO), które w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej rekomendują stosowanie zanubrutynibu w całej populacji pacjentów leczonych w I linii, bez względu na status FIT/UNFIT [26, 32]. Warto podkreślić, że taka rekomendacja znajduje swoje odzwierciedlenie nie tylko w polskich wytycznych praktyki klinicznej, ale również odzwierciedla realną potrzebę terapeutyczną w Polsce, wielokrotnie sygnalizowaną przez kluczowych ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii, w tym m.in. przez prof. Krzysztofa Giannopoulou: „**Czekamy też na drobne zmiany w programie lekowym PBL, jak zrównanie dostępności zanubrutynibu do innych inhibitorów w pierwszej linii leczenia.**” [38–40].

W odpowiedzi na uwagi AOTMiT zweryfikowano podejście dotyczące kryteriów włączenia badań RWD i uwzględniono badanie Luo 2025 [14]. Początkowo nie zostało ono ujęte w analizie ze względu na brak grupy porównawczej, jednak jego wyniki dostarczają istotnych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w I linii leczenia CLL/SLL – niezależnie od statusu FIT/UNFIT – w warunkach codziennej praktyki klinicznej. W badaniu Luo 2025, podobnie jak w badaniu SEQUOIA,

w porównywalnym horyzoncie czasowym (mediana ok. 30 miesięcy) nie osiągnięto mediany PFS ani OS. Odsetki 36-miesięcznego PFS i OS były również zbliżone i wynosiły odpowiednio 84% i 92%. We wspomnianej pracy nie odnotowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa [151]. A zatem wyniki badania Luo 2025 nie tylko potwierdzają dane z badania SEQUOIA, lecz także wzmacniają zasadność ekstrapolacji wyników skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu na całą populację pacjentów z CLL/SLL, w tym także na subpopulację FIT, która pozbawiona była dostępu do terapii zanubrutynibem.

W odpowiedzi na uwagę AOTMiT uzupełniono odsetek pacjentów z SLL w pracach włączonych do AKL, Rozdz. A.3.2. oraz A.4.1.

W tym miejscu warto również odnieść się do wniosku refundacyjnego, który podmiot odpowiedzialny (AstraZeneca) przedłożył w 2024 r. dla leku Calquence (akalabrutynib) w celu rozszerzenia refundacji dla tego leku na całą populację pacjentów z CLL w I linii leczenia [41]. Pomimo że wniosek obejmował zarówno chorych FIT, jak i UNFIT, przedstawione dowody naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności dotyczyły wyłącznie populacji UNFIT (badanie ELEVATE-TN). W konsekwencji raport HTA będący częścią ww. wniosku refundacyjnego – obejmujący również populację FIT – został oparty na wynikach badania przeprowadzonego wyłącznie w grupie UNFIT, a w analizach nie przedstawiono żadnego uzasadnienia dla takiego podejścia (tj. ekstrapolacji danych). Co więcej, w przedłożonych analizach pominięto istotne z punktu widzenia ówczesnej praktyki klinicznej komparatory, takie jak immunochemioterapia (np. FCR), podczas gdy terapie celowane stosowane w populacji FIT – np. VEN+OBI czy VEN+IBR – nie były jeszcze ugruntowanym standardem postępowania klinicznego w Polsce w tej populacji w momencie złożenia wniosku (refundacja w populacji FIT odpowiednio od stycznia 2023 r. i kwietnia 2024 r.). Ponadto, w przedłożonych analizach nie przedstawiono porównań z VEN+OBI ani z VEN+IBR opartych na badaniach przeprowadzonych w populacji FIT, mimo że dostępne były pełnotekstowe publikacje, np. CLL13-GAIA (VEN+OBI) czy CAPTIVATE (VEN+IBR). Co istotne, prace te zostały wykluczone z AKL, a argumentem za takim podejściem były grupy kontrolne uniemożliwiające przeprowadzenie porównań pośrednich z dostosowaniem. Tymczasem zgodnie z wytycznymi HTA, w takich sytuacjach możliwe jest zastosowanie techniki zestawień naiwnych. Pomimo tych istotnych ograniczeń, akalabrutynib otrzymał pozytywną rekomendację finansową zarówno od Rady Przejrzystości, jak i od Prezesa AOTMiT, a w konsekwencji również refundację we wnioskowanym wskazaniu. **Oznacza to, że dotychczasowa praktyka AOTMiT dopuszcza możliwość ekstrapolacji wyników z populacji UNFIT na populację FIT.**

**Podsumowując, przedstawione dowody naukowe dotyczące zanubrutynibu – obejmujące zarówno wyniki badań klinicznych, jak i dane z rzeczywistej praktyki – jednoznacznie potwierdzają jego skuteczność i bezpieczeństwo w I linii leczenia pacjentów z CLL/SLL, niezależnie od statusu FIT/UNFIT. Przedłożone analizy zostały przygotowane w sposób kompletny,**

zgodny z wytycznymi HTA [17] oraz Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA [18] i oparte na możliwie najszerszych oraz najaktualniejszych dowodach naukowych. Co istotne, dostępne porównania pośrednie nie wskazują, aby zanubrutynib charakteryzował się niższą efektywnością kliniczną niż akalabrutynib; przeciwnie – przeprowadzone analizy wskazują na zasadniczo porównywalne efekty terapeutyczne. **W świetle powyższego, a zwłaszcza biorąc pod uwagę postępowanie dotyczące akalabrutynibu, który uzyskał pozytywną rekomendację finansową pomimo istotnie większych ograniczeń w zakresie dostępnych dowodów naukowych, brak jest merytorycznego uzasadnienia do odmowy wydania pozytywnej rekomendacji i decyzji finansowej dla zanubrutynibu w całej I linii leczenia chorych na CLL/SLL.**

**Wniosek złożono 8 września 2025 r., zatem w momencie obowiązywania Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. na dzień 1 lipca 2025 r. Aktualne na dzień uzupełnienia minimalnych wymagań Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 17 września 2025 r. zaczęło obowiązywać 1 października 2025 r., a więc po dacie złożenia analiz. W związku z powyższym należy uznać, że informacje zawarte w analizach są aktualne na dzień złożenia wniosku.**

Niemniej jednak wychodząc naprzeciw oczekiwaniom analityków AOTMiT dokonano aktualizacji kosztów leków uwzględnionych w analizie i porównano wyniki analizy wpływu na budżet oraz analizy ekonomicznej zawarte w złożonych dokumentach z wynikami po aktualizacji wspomnianych kosztów. Koszty jednostkowe substancji czynnych po aktualizacji są zbliżone do tych uwzględnionych w chwili przygotowania analiz. **W konsekwencji zarówno wyniki analizy wpływu na budżet, jak i wyniki analizy ekonomicznej nie uległy znaczącym zmianom i pozostają aktualne.**

**Tabela 3.**  
**Zestawienie jednostkowych kosztów leków uwzględnionych w obliczeniach – koszt w analizie vs koszt po aktualizacji (XII 2025 r.)**

| Substancja czynna | Koszt w analizach | Koszt po aktualizacji (XII 2025 r.) |
|-------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Akalabrutynib     | 1,51 zł           | 1,51 zł                             |
| Ibrutynib         | 0,68 zł           | 0,68 zł                             |
| Obinutuzumab      | 6,14 zł           | 6,12 zł                             |
| Wenetoklaks       | 1,24 zł           | 1,24 zł                             |
| Rasburykaza       | 52,22 zł          | 52,57 zł                            |



Tabela 4.  
Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet – wyniki w analizie vs wyniki po aktualizacji (XII 2025 r.)

| Scenariusz            | Wyniki w analizie |      | Wyniki po aktualizacji<br>(XII 2025 r.) |      | Różnica |        |
|-----------------------|-------------------|------|-----------------------------------------|------|---------|--------|
|                       | 2026              | 2027 | 2027                                    | 2028 | I rok   | II rok |
| Subpopulacja FIT      |                   |      |                                         |      |         |        |
| Scenariusz istniejący |                   |      |                                         |      |         |        |
| Scenariusz nowy       |                   |      |                                         |      |         |        |
| Wydatki inkrementalne |                   |      |                                         |      |         |        |
| Subpopulacja UNFIT    |                   |      |                                         |      |         |        |
| Scenariusz istniejący |                   |      |                                         |      |         |        |
| Scenariusz nowy       |                   |      |                                         |      |         |        |
| Wydatki inkrementalne |                   |      |                                         |      |         |        |
| Populacja całkowita   |                   |      |                                         |      |         |        |
| Scenariusz istniejący |                   |      |                                         |      |         |        |
| Scenariusz nowy       |                   |      |                                         |      |         |        |
| Wydatki inkrementalne |                   |      |                                         |      |         |        |

Tabela 5.  
Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – roczny horyzont czasowy - wyniki w analizie vs wyniki po aktualizacji (XII 2025 r.)

| Kategoria                               | ZAN | IBR | AKA | VEN + OBI | VEN + IBR |
|-----------------------------------------|-----|-----|-----|-----------|-----------|
| Wyniki inkrementalne – koszty całkowite |     |     |     |           |           |
| Wyniki w analizie                       | -   |     |     |           |           |
| Wyniki po aktualizacji (XII 2025 r.)    |     |     |     |           |           |
| Cena progowa <sup>a</sup>               |     |     |     |           |           |
| Wyniki w analizie                       | -   |     |     |           |           |
| Wyniki po aktualizacji (XII 2025 r.)    |     |     |     |           |           |

a) cena zbytu netto

Tabela 6.  
Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – 2-letni horyzont czasowy - wyniki w analizie vs wyniki po aktualizacji (XII 2025 r.)

| Kategoria                               | ZAN | IBR | AKA | VEN + OBI | VEN + IBR |
|-----------------------------------------|-----|-----|-----|-----------|-----------|
| Wyniki inkrementalne – koszty całkowite |     |     |     |           |           |
| Wyniki w analizie                       | -   |     |     |           |           |
| Wyniki po aktualizacji (XII 2025 r.)    |     |     |     |           |           |
| Cena progowa <sup>a</sup>               |     |     |     |           |           |
| Wyniki w analizie                       | -   |     |     |           |           |
| Wyniki po aktualizacji (XII 2025 r.)    |     |     |     |           |           |

a) cena zbytu netto

## Bibliografia

1. 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, et al. (2025) Consensus recommendations from the 2024 Lymphoma Research Foundation workshop on treatment selection and sequencing in CLL or SLL. *Blood Advances* 9(5):1213–1229.
2. Sachanas S, Vassilakopoulos T, Angelopoulou M, et al. (2025) Greek Consensus on Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treatment. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 17(1):e2025014.
3. Jamil A, Qureshi Z, Siddique R, Altaf F, Kichloo A. (2025) Safety and efficacy of zanubrutinib in the management of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Discover Medicine* 2(1):24.
4. Buchrits S, Trieman G, Giladi O, Hofstetter L, Gurion R, Granot G, Shacham-Abulafia A, Raanani P, Gaftor-Gvili A. (2025) Infectious complications in CLL/SLL patients receiving Bruton's Tyrosine Kinase inhibitors – systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Hematology* 104(8):3903–3915.
5. Munir T, Martinez-Calle N, Xu S, Yang K, Ge X, Ali AK, Mohseninejad L, Dobi B, Rakonczai P, Ma H, Williams R, Aldairy W, Lamanna N. (2025) Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Zanubrutinib versus Venetoclax plus Obinutuzumab in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Oncology and Therapy* 13(4):1055–1070.
6. NCCN (2025). Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma (v1.2026). Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf) (5.12.2025).
7. PBAC (2025). Zanubrutinib. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1455.html> (5.12.2025).
8. Munir T, Mohseninejad L, Rakonczai P, Dobi B, Xu S, Yang K, Vezan R, Calle NM. (2025) Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy and safety for zanubrutinib versus the combination of fixed-duration venetoclax and ibrutinib in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology* 00:1–4.
9. Krackeler ML, Chee BH, Orchanian AK, Liu R, Law L, Zhu S, Zhu Z, Sakoda LC, Buchanan S, Massoudi M, Lopez A, Tavakoli J. (2025) Real-World Treatment Patterns and Outcomes of Zanubrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Leukemia (CLL/SLL). *Cancer Medicine* 14(20):e71300.
10. Alatawi Y, Alanazi FE, Alattar A, Alshaman R, Ramadan YN, Sayad R, Hetta HF. (2025) Therapeutic Impact of Zanubrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia: Evidence from a Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. *Pharmaceuticals* 18(11):1674.
11. WHO (2025). ICD-11 - International Classification of Diseases 11th Revision. Dostęp: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en#1239211846> (9.12.2025).
12. AOTMiT (2020). Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/161/RPT/161\\_ot.422.80.2020\\_imbruvica\\_\[ibrutinib\]\\_c85.7\\_bip.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/161/RPT/161_ot.422.80.2020_imbruvica_[ibrutinib]_c85.7_bip.pdf) (9.12.2025).
13. Opinia nr 90/2020 z dnia 13 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib), we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/161/REK/2020%2008%2013%20Opinia%20RDTL%20nr\\_90\\_2020\\_Imbruvica.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/161/REK/2020%2008%2013%20Opinia%20RDTL%20nr_90_2020_Imbruvica.pdf) (9.12.2025).
14. Luo J, Zhang J, Liu L, Wei R, Yao Y, Xu M, Shi J, Yang J, Hou J, Wang J, Mi J-Q. (2025) Efficacy and safety of zanubrutinib monotherapy for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: A multicenter, real-world study in China. *American Journal of Hematology* 100(1):172–175.



15. Stożek-Tutro A, Reczek M, Kawalec P. (2025) Efficacy and Safety of First-line Targeted Therapies in Physically Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics* 47(5):e12–e20.
16. WHO Uppsala Monitoring Centre (2025). About Vigibase. Dostęp: <https://who-umc.org/vigibase-data-access/about-vigibase/> (9.12.2025).
17. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT-1.pdf](https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf) (17.5.2017).
18. 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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> (5.2.2024).
19. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) we wskazaniu: Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1). Zlecenie 103/2024. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/103/AWA/103\\_AWA\\_OT.423.1.39.2024\\_Calquence\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/103/AWA/103_AWA_OT.423.1.39.2024_Calquence_BIP_REOPTR.pdf).
20. Analiza weryfikacyjna. Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”. Zlecenie 104/2023. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/104/AWA/2023%2010%2018%20OT%20AWA%20Calquence%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/104/AWA/2023%2010%2018%20OT%20AWA%20Calquence%20BIP_REOPTR.pdf).
21. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”. Zlecenie 73/2022. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP_REOPTR.pdf).
22. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Zlecenie 40/2023. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/040/AWA/OT.423.1.13.2023\\_Imbruvica\\_CLL\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/040/AWA/OT.423.1.13.2023_Imbruvica_CLL_BIP_REOPTR.pdf).
23. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”. Zlecenie 173/2021. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/173/AWA/2022\\_01\\_28\\_OT\\_AWA\\_OT.4231.59.2021\\_Imbruvica\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/173/AWA/2022_01_28_OT_AWA_OT.4231.59.2021_Imbruvica_BIP_REOPTR.pdf).
24. Analiza weryfikacyjna. 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). Zlecenia 294/2020. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/294/AWA/294\\_OT.4331.49.2020\\_Venclyxto\\_PBL\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AWA/294_OT.4331.49.2020_Venclyxto_PBL_BIP.pdf).
25. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53. Zlecenie 107/2019. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/107/AWA/107\\_OT.4331.30.2019\\_VENCLYXTO\\_\[Venetoclaxum\]\\_z\\_DEL\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AWA/107_OT.4331.30.2019_VENCLYXTO_[Venetoclaxum]_z_DEL_BIP.pdf).
26. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, Jerkeman M, Buske C. (2024) ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia☆. *Annals of Oncology* 35(9):762–768.

27. Guo Y, Liu Y, Hu N, Yu D, Zhou C, Shi G, Zhang B, Wei M, Liu J, Luo L, Tang Z, Song H, Guo Y, Liu X, Su D, et al. (2019) Discovery of Zanubrutinib (BGB-3111), a Novel, Potent, and Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *J. Med. Chem.* 62(17):7923–7940.
28. Tam CS, Robak T, Ghia P, Kahl BS, Walker P, Janowski W, Simpson D, Shadman M, Ganly PS, Laurenti L, Opat S, Tani M, Ciepluch H, Verner E, Simkovic M, et al. (2019) Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Patients with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with Del(17p): Initial Results from Arm C of the Sequoia (BGB-3111-304) Trial. *Blood* 134(Supplement\_1):499–499.
29. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, Porter R, Burke JM, Cultrera JL, Misleh J, Zafar SF, Freeman B, Rao SS, Yimer H, Chaudhry A, Gandhi MD, Guthrie TH, Kingsley E, et al. (2021) Phase 2 Study of Zanubrutinib in BTK Inhibitor-Intolerant Patients (Pts) with Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *Blood* 138(Supplement 1):1410–1410.
30. Shadman M, Flinn IW, Kingsley EC, Freeman B, Levy MY, Holmes H, Farber CM, Chaudhry A, Crescenzo R, Idoine A, Zhang X, Cohen A, By K, Huang J, Sharman JP. (2022) Zanubrutinib in Acalabrutinib-Intolerant Patients (Pts) with B-Cell Malignancies. *Blood* 140(Supplement 1):3655–3657.
31. 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, et al. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25):2745–2760.
32. Hus I., Giannopoulos K., Jamrozik K., Wołowicz D., Roliński J., Robak T.,. (2025) 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 Haematologica Polonica* 56(3):143–172.
33. Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Wyniki badań bieżących. Dostęp: <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx>.
34. Didkowska J, Wojciechowska U, Gierczyński J, Warzocha K, Lech-Marańda E. (2016) Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013. *Hematologia* 7(2):108–116.
35. Lech-Marańda E, Budziszewska BK, Mikołajczyk T, Więckowska B, Dagiel J, Jędrzejczak WW. (2022) Incidence and prevalence of lymphatic neoplasms in Poland 2009–2015 determined on analysis of National Health Fund data used in the 'Maps of healthcare needs — database of systemic and implementation analyses' project. *Acta Haematol Pol.* 53(2):112–132.
36. Shadman M. et al. (2025) Efficacy and Safety of Zanubrutinib in a Fit Subgroup of Patients With Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: Post Hoc Analyses From the SEQUOIA Study. Presented at the Efficacy and Safety of Zanubrutinib in a Fit Subgroup of Patients With Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: Post Hoc Analyses From the SEQUOIA Study. Presented at the 2025 International Workshop on CLL; September 12-15, 2025, Krakow, Poland & 2025 Society of Hematologic Oncology; September 3-6, 2025, Houston, TX (Poster CLL-769). Dostęp: <https://www.iwcll.org/work/biennial-meetings/iwcll-xxi-biennial-meeting-2025/2025-poster-gallery/efficacy-and-safety-of-zanubrutinib-in-a-fit-subgroup-of-patients-with-treatment-naive-chronic-lymphocytic-leukemia-post-hoc-analyses-from-the-sequoia-study/> (10.12.2025).
37. EMA. (2022) Assessment report. Brukinsa (EMA/CHMP/896488/2022). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (1.7.2025).
38. Rynek Zdrowia (2023). PBL. „Czekamy na refundację nowego leku. To może być najchętniej wybierana terapia”. Dostęp: <https://www.rynekzdrowia.pl/serwis-hematoonkologia/PBL-Czekamy-na-refundacje-nowego-leku-To-moze-by-najchetniej-wybie-ran-terapia,250448,1023.html> (10.12.2025).
39. Hematoonkologia.pl (2024) Zanubrutynib w programie lekowym przewlekłej białaczki limfocytowej: to ci pacjenci mogą najbardziej skorzystać na zmianach. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/id/6699-zanubrutynib-w-programie-lekowym-przewleklej-bialaczki-limfocytowej-to-ci-pacjenci-mo> (10.12.2025).

40. NewsMed.pl (2025). Przewlekła białaczka limfocytowa. Prof. Giannopoulos: Możemy coraz lepiej kontrolować chorobę. Dostęp: <https://newsmed.pl/medycyna/hematologia-hematoonkologia/12187480/przewlekla-bialaczka-limfocytowa-prof-giannopoulos-mozemy-coraz-lepiej-kontrolowac-chorobe.html> (12.12.2025).
41. AOTMiT (2024). Zlecenie 103/2024. Calquence, Acalabrutinibum, tabl. powł., 100 mg, 60, szt. kod GTIN: 05000456071116 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8554-103-2024-zlc> (10.12.2025).