



Wniosek o objęcie refundacją leku
Brukinsa (zanubrutynib)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową
lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)”

Analiza weryfikacyjna

OTOW.423.2.3.2025

Data ukończenia: 23 stycznia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BeOne Medicines Poland sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., AbbVie Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., AbbVie Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (BeOne Medicines Poland sp. z o. o., AstraZeneca AB, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., AbbVie Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BeOne Medicines Poland sp. z o. o., AstraZeneca AB, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., AbbVie Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ACA, AKA	akalabrutynib
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ANC	bezwzględna liczba neutrocytów (ang. absolute neutrophil count)
ASMR	poprawa w świadczeniu usług medycznych (fr.: Amélioration du Service Médical Rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BEND+RTX	schemat bendamustyna, rytuksymab
BR	schemat chemioterapii uwzględniający bendamustynę i rytuksymab
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona
BTKi	inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase inhibitor)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CH	cena hurtowa
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIRS	ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (ang. Cumulative Illness Rating Scale)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. Chronic lymphocytic leukemia)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
CRi	całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. complete response with incomplete hematopoietic recovery)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DFS	przeżycie wolne od choroby
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
ECOG	skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0)
EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny jakości życia
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESS	efektywna wielkość próby
FCR	schemat fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIT	pacjenci z CLL/SLL kwalifikujący się do leczenia FCR
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IBR	ibrutynib
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	niezależna komisja oceniająca (ang. independent review committee)

ITT	populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat)
iwCLL	kryteria odpowiedzi na leczenie wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (ang. least square mean)
MD	różnica średnich (mean difference)
MRD	choroba resztkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	niedostępne (ang. not available)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
ND	nie dotyczy
NE	nie do oszacowania
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NO	nie osiągnięto
nPR	częściowa odpowiedź z obecnością guzków limfoidalnych w szpiku kostnym
NR	nie osiągnięto
OB	okres obserwacji
OBI	obinutuzumab
ORR	odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite
p.c.	powierzchnia ciała
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	Przeżycie wolne od progresji
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PR-L	częściowa odpowiedź z limfocytozą
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDI	względna intensywność dawki
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event)
SD	stabilna choroba (ang. stable disease)
SLL	chłoniak z małych limfocytów B (ang. small lymphocytic lymphoma)

SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	świadczona usługa medyczna (fr.: service médical rendu)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TTR	czas do odpowiedzi (ang. time to response)
UCZ	urzędowa cena zbytu
uMRD	niewykrywalna choroba resztkowa
UNFIT	pacjenci z CLL/SLL niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VEN	wenetoklaks
VEN+IBR	wenetoklaks + ibrutynib
VEN+OBI	wenetoklaks + obinutuzumab
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZAN	zanubrutynib

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	22
3.1. Technologia wnioskowana	22
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.1.2. Ocena badań	39
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	42
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	56
4.2.3. Analiza dodatkowa – skuteczność i bezpieczeństwo – badania obserwacyjne	Błąd!
4.2.3. Analiza dodatkowa – skuteczność i bezpieczeństwo – badania obserwacyjne	Nie zdefiniowano zakładki.
5. Ocena analizy ekonomicznej	76
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	76
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	76
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	76
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	80
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	80
5.2.2. Wyniki analizy progowej	81
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	81
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	82
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	83
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	83
6. Ocena analizy wpływu na budżet	87
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	87
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	87
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	87
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	89
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	89
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	90
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	91

6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	92
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	94
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	95
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	97
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	101
10.	Źródła	102

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.10.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2015.2025.13.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Brukinsa, zanubrutynibum, kaps. twarde, 80 mg, 120 szt., GTIN: 08720598340112
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa, 1166.2, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - zanubrutynib
-

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
-

Podmiot odpowiedzialny

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2 D02 T380

Irlandia

Wnioskodawca

BeOne Medicines Poland sp. z o. o.

ul. Tadeusza Czackiego 15/17

00-043 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)”.

Zgodnie ze zleceniem i projektem opisu programu lekowego przewiduje się rozszerzenie wskazań objętych refundacją dla zanubrutynibu o chorych:

- a) w 1 linii leczenia zanubrutynibem w monoterapii u pacjentów bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) o subpopulację FIT (usunięcie warunku wystąpienia przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia w 1 linii z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)) oraz rozszerzenie dla całej 1. linii o populację chorych z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL);
- b) w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym inhibitorem BTK w monoterapii w ramach leczenia 1. linii w PL B.79 dodanie możliwości zmiany leczenia na zanubrutynib w monoterapii w ramach PL pod warunkiem, że nie stwierdza się oporności lub cech progresji choroby, a pacjent spełniał pierwotnie kryteria kwalifikacji do leczenia zanubrutynibem w ramach leczenia 1. linii

Obecnie produkt Brukinsa podlega już finansowaniu w PL B.79 w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (w 1. linii leczenia w populacji UNFIT, 2. i kolejnych liniach leczenia). Zanubrutynib refundowany jest również w ramach PL B.12.FM we wskazaniu: chłoniak strefy brzeżnej oraz B.146 we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. Proponowane dawkowanie oraz czas leczenia są zgodne z zapisami ChPL Brukinsa.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	CH *[PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]
Bez RSS	Brukinsa, Zanubrutinibum, kaps. twarde, 80 mg, 120 szt.,					bezpłatnie
Z RSS						bezpłatnie

CZN – cena zbytu netto; CH – cena hurtowa, CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

* CH – cena hurtowa tj. cena zbytu netto leku + marża hurtowa (6%)

Problem zdrowotny

ICD-10: C91.1¹

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. chronic lymphocytic leukaemia) stanowi najczęściej występującą postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Jest to nowotwór układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej — pozalimfatycznych.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) klasyfikuje CLL jako białaczkowego chłoniaka limfocytarnego, który różni się od chłoniaka z małych limfocytów B (SLL, ang. small lymphocytic lymphoma) jedynie białaczkową manifestacją. Zgodnie z klasyfikacją WHO, CLL z definicji zawsze stanowi chorobę nowotworowych limfocytów B.

Chłoniak z małych limfocytów B (SLL) to rzadsza, niebiałaczkowa postać CLL (identyczna morfologicznie i immunofenotypowo) cechująca się powiększeniem węzłów chłonnych i/lub śledziony, z limfocytozą krwi

¹ Według klasyfikacji WHO przewlekła białaczka limfocytowa (PBL; CLL) oraz chłoniak z małych limfocytów B (SLL) opisywane są jednym kodem ICD-10.

obwodowej <5000/ μ l, bez cytopenii spowodowanych nacieczeniem szpiku. W 20% przypadków ulega progresji do CLL. Postać chłoniakowa (SLL) stanowi mniej niż 10% przypadków CLL.

Źródło: OT.423.1.15.2023, Interna Szczeklika (via. mp.pl), Wróbel 2022

Liczebność wnioskowanej populacji

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery ID) z rozpoznaniem ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) wyniosła 22 549 w 2024 r. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2020-2025 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 2. Liczebność populacji (unikalne numery ID) wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (źródło: Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia CeZ)

	Lata					
	2020	2021	2022	2023	2024	2025 (do 31.10.2025)
Rozpoznanie ICD-10: C91.1	18 886	19 204	19 687	20 967	22 549	22 461

C91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery ID) z rozpoznaniem ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) leczonych w programie lekowym B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” wyniosła 4 556 w 2024 r. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2020-2025 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 3. Liczebność populacji (unikalne numery ID) leczonej w programie lekowym B.79 wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (źródło: Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia CeZ)

	Lata					
	2020	2021	2022	2023	2024	2025 (do 31.10.2025)
Rozpoznanie ICD-10: C91.1	359	374	575	3 494	4 556	4 933

C91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C91.1, u których w latach 2020-2025 zastosowano substancje czynne: akalabrutynib, ibrutynib, obinutuzumab, wenetoklaks oraz zanubrutynib bez rozróżnienia na linie leczenia oraz schematy w jakich były stosowane. Z uwagi na powyższe nie można wnioskować o liczbie pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w analizowanych wskazaniach.

Tabela 4 Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C91.1 stosujących poszczególne substancje czynne w ramach programu lekowego B.79 bez rozróżnienia na poszczególne linie leczenia czy schematy (źródło: Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia CeZ)

Substancja czynna	2020	2021	2022	2023	2024	2025*
akalabrutynib	-	-	-	582	1 029	1 406
ibrutynib	-	-	-	1 112	1 267	1 356
obinutuzumab	351	361	562	607	614	387
wenetoklaks	-	-	-	1 751	1 830	1 618
zanubrutynib	-	-	-	-	594	895

* Data odliczenia: 31.10.2025 .

Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Prof. Wojciech Jurczak w swojej opinii wskazał, że do leczenia zanubrutynibem kwalifikować się będzie od 100 do ok. 200 pacjentów: „Jeżeli mamy ok 2000 nowych przypadków CLL, z których ok 10% powinno / będzie leczonych BTKi a la longe (czyli ok 200), to na zanubrutynib będzie przypadać ok. 100 chorych (połowa z wszystkich u których będziemy stosować BTKi). Ta liczba może być jednak większa. Moje szacunki pochodzą z ośrodków referencyjnych, gdzie większość pacjentów będzie leczona w ramach terapii ograniczonych w czasie.

Niemniej w małych ośrodkach, lekarze mogą uznać, że wolą stosować mniej kłopotliwe BTKi (nie wymaga tak dokładnego monitorowania). Stąd w skali całego kraju, może należy liczbę 100 zwiększyć do nawet 200.”

Prof. Wojciech Jurczak w odpowiedzi na pytanie AOTMiT: Czy uwzględnienie w ramach PL B.79 w 1 linii leczenia zanubrutynibem pacjentów z SLL wpłynie na wielkość populacji leczonej w ramach programu? wskazał, że „*Jedynie marginalnie. Zmieni się jedynie proporcja chorych stosujących jeden z trzech refundowanych BTKi.*” Ekspert oszacował, że pacjentów z SLL kwalifikujących się do leczenia zanubrutynibem będzie ok. 10.

Prof. Jurczak odniósł się również do kwestii oszacowania populacji w kontekście pacjentów FIT/UNFIT, podkreślając trudność z precyzyjnym oszacowaniem takiej populacji: *Trudno się ustosunkować do tego pytania, kryteria FIT/UNFIT nie decydują do końca o wyborze leczenia. Nieformalnie - monoterapie BTKi a la long powinno się rekomendować pacjentom: 1) z del 17p/mut P53 oraz 2) chorym mocno starszym (takim dla których będzie to jedyne leczenie w życiu) lub starszym chorym z licznymi chorobami towarzyszącymi.*

W praktyce takiego ośrodka jak nasz, pomijając chorych których leczymy w ramach badań klinicznych, pacjentów z gr 1) często leczymy w programie ibrutynib - wenetoklax. Trochę wg zasady, że przy leczeniu ograniczonym w czasie, po jego zakończeniu mają 100% swojego życia z powrotem, w znaczeniu, że mogą żyć bez obciążeń. Stąd w naszym przypadku nawet 80% chorych należałoby do gr 2) o którą Pani pyta.

W ośrodku rejonowym, może się okazać, że podawanie tabletki, bez konieczności drobiazgowej kontroli będzie znacznie bardziej popularne. I wtedy byłoby więcej chorych zarówno z grupy zdefiniowanej jako 1) jak i z 2) Co więcej populacja będzie w takich miejscach poszerzona o innych chorych, których powinno się leczyć w sposób ograniczony w czasie.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory w analizach Wnioskodawcy przyjęto ibrutynib w monoterapii, akalabrutynib w monoterapii, skojarzenie: wenetoklaks + obinutuzumab oraz skojarzenie: wenetoklaks + ibrutynib.

Wnioskodawca wyjaśnił ponadto, 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. 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.*”

Zalecenia leczenia w populacji FIT/UNFIT przedstawiono jedynie w wytycznych ESMO 2024 – u pacjentów FIT z mutacją IGHV i bez TP53/del(17p) preferowane są schematy z wenetoklaksem i obinutuzumabem lub ibrutynibem (samodzielnie lub w połączeniu z wenetoklaksem), a także akalabrutynib lub zanubrutynib. U pacjentów UNFIT rekomenduje się podobne opcje jednak z koniecznością oceny układu sercowo-naczyniowego przed terapią ibrutynibem (w monoterapii lub w skojarzeniu z wenetoklaksem). Pozostałe wytyczne tj.: polskie (PTHiT-PALG 2025), greckie (Greek Consensus), NCCN (2.2026) oraz Lymphoma Research Foundation 2024 nie odnoszą się do zaleceń w populacji FIT / UNFIT.

Niezależnie od obecności mutacji TP53 / delecji 17p odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie inhibitorów BTKi (akalabrutynib, zanubrutynib, ibrutynib) lub tzw. ograniczone czasowo schematy immunochemii (wenetoklaks + obinutuzumab lub ibrutynib + wenetoklaks).

Kwestię zamiennego stosowania BTKi poruszono we wszystkich odnalezionych wytycznych. W przypadku nietolerancji terapii BTKi wszystkie wytyczne rekomendują zmianę na inny inhibitor BTK lub w przypadku progresji choroby, zmianę leczenia na schemat oparty o wenetoklaks + ibrutynib (PTHiT-PALG 2025, ESMO 2024, Greek Consensus 2025, Lymphoma Research Foundation 2024) lub pirtobrutynib (NCCN 2.2026).

Odnalezione wytyczne nie precyzują zaleceń w zależności od rozpoznania CLL / SLL. Wytyczne ESMO odwołują się do klasyfikacji WHO z 2022 r. w której chłoniaka z małych limfocytów (SLL) i przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) traktuje się jako jedną jednostkę chorobową.

Należy zaznaczyć, że zarówno SLL jak i CLL przez wytyczne kliniczne traktowane są jako jedna jednostka chorobowa. Niemniej wytyczne kliniczne wskazują immunochemioterapię jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu CLL/SLL. Również ankietowany przez Agencję ekspert prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak wskazał, że aktualnie wszyscy pacjenci w Polsce z rozpoznaniem SLL stosują wyłącznie immunochemioterapię, przy czym należy zaznaczyć, że odsetek pacjentów z SLL jest niewielki.

Zgodnie ze zleceniem i projektem opisu programu lekowego przewiduje się rozszerzenie wskazań objętych refundacją dla zanubrutynibu o chorych:

- a) w 1 linii leczenia zanubrutynibem w monoterapii u pacjentów bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) o subpopulację FIT (usunięcie warunku wystąpienia przeciwwskazań

do rozpoczęcia leczenia w 1 linii z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)) oraz rozszerzenie dla całej 1. linii o populację chorych z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL):

- b) w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym inhibitorem BTK w monoterapii w ramach leczenia 1. linii w PL B.79 dodanie możliwości zmiany leczenia na zanubrutynib w monoterapii w ramach PL pod warunkiem, że nie stwierdza się oporności lub cech progresji choroby, a pacjent spełniał pierwotnie kryteria kwalifikacji do leczenia zanubrutynibem w ramach leczenia 1. linii

Biorąc pod uwagę powyższe Analitycy Agencji zgadzają się z wnioskodawcą w zakresie nieuwzględnienia immunochemioterapii jako komparatora w 1 linii dla leczenia zanubrutynibem w monoterapii w subpopulacji FIT CLL, jednakże w przypadku SLL immunochemioterapia powinna zostać uwzględniona jako co najmniej komparator dodatkowy.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię otrzymaną od prof. dr hab. n. med. Wojciecha Jurczaka, Kierownika Pododdziału leczenia chorób limfoproliferacyjnych, Kliniki Onkologii Klinicznej (Narodowy Instytut Onkologii, Państwowy Instytut Badawczy Kraków) oraz od pani Katarzyny Lisowskiej Liderki Stowarzyszenia hematoonkologiczni. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Wojciech Jurczak w swojej opinii zaznacza, że *Refundację nowoczesnych schematów leczenia, poprawiło liczbę chorych odpowiadających na leczenie, zmniejszyło istotnie częstość efektów działań niepożądanych (w tym liczbę dni spędzonych w szpitalu). Poprawiło jakość życia chorych.* Jako rozwiązanie związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu prof. wskazuje (...) *refundację 4-tego BTKi (Pirtobrutynib, niekowalencyjny inhibitor BTKi). Jego zastosowanie w poprawi rokowanie chorych z opornością na kowalencyjne BTKi. Pilna jest refundacja schematów AV i AVO (terapii ograniczonych w czasie, w I linii leczenia).* Prof. Jurczak nie widzi możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii.

Katarzyna Lisowska zwraca uwagę na aktualne problemy z aktualnie dostępnymi opcjami leczenia: *W obecnym schemacie leczenia pacjent otrzymuje inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona 1 generacji, który może powodować tzw. kardiotoksyczność.* Wskazuje również oczekiwania pacjentów w kontekście refundacji leku Brukinsa w ocenianym wskazaniu: *Zmniejszenie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem nowej generacji leków.* Pani Listowska wskazuje również, że *Refundacja inhibitora kinazy tyrozynowej 2 generacji, który według dostępnej dla mnie wiedzy ma mniej działań niepożądanych i nie obciąża tak bardzo serca pacjenta, czyli pacjent może uniknąć powikłań naczyniowo-sercowych co wiąże się z jego hospitalizacją i dalszym leczeniem, a nawet życiem.*

Analiza kliniczna

W ramach niniejszej AWA w AKL przedstawiono wyniki dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa:

- z badania *SEQUOIA* oceniającego porównanie ZAN z BEND+RTX u pacjentów bez del 17p (kohorta 1) oraz ZAN w monoterapii u pacjentów z del17p (kohorta 2),
- z porównania pośredniego [redacted] dla porównania ZAN z AKA, VEN+OBI oraz IBR
- z zestawienia jakościowego dla porównania ZAN z IBR i VEN+OBI w subpopulacji FIT.

[redacted] przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z opracowań wtórnych *Munir 2025a* (ZAN vs VEN+OBI) oraz *Munir 2025b* (VEN+IBR), które opisują porównanie pośrednie z dostosowaniem między ZAN vs VEN+OBI oraz ZAN vs VEN+IBR.

Dodatkowo, przedstawiono również wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa: analizy post-hoc badania *SEQUOIA* w populacji zbliżonej do FIT oraz jednoramiennego, retrospektywnego badania *Luo 2025*.

Analiza skuteczności

Porównanie bezpośrednie

Badanie SEQUOIA

- ❖ Pacjenci bez del17p

Stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów stosujących ZAN vs BEND+RTX. W przypadku pacjentów z grupy stosującej ZAN mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast

w grupie BEND+RTX wynosiła 44,1 mies. (w ocenie badacza i bez dostosowania do Covid-19, HR=0,29 [95%CI: 0,21; 0,40], $p<0,0001$). Odsetki przeżyć wolnych od progresji w 54. i 60. mies. obserwacji były wyższe dla ZAN vs BEND+RTX. Odsetek PFS w 54. mies. obserwacji dla ZAN wynosił 80% bez dostosowania do Covid-19 oraz 83,2% z dostosowaniem do Covid-19 natomiast dla BEND+RTX wynosił odpowiednio 45% i 45,2%. Odsetek PFS w 60 mies. obserwacji dla ZAN wynosił 75,8% bez dostosowania do Covid-19 i 78,7% z dostosowaniem do Covid-19 vs dla BEND+RTX wynosił odpowiednio 40,1% oraz 40,6%.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) nie została osiągnięta w grupie ZAN, natomiast dla BEND+RTX wynosiła 30,6 mies. zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy grupą ZAN i grupą BEND+RTX. Mediana OS nie została osiągnięta żadnej z porównywanych grup (ZAN vs BEND+RTX). Szacowane odsetki przeżyć były zbliżone w obu grupach.

Odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów stosujących ZAN vs BEND+RTX. W 24. tyg. obserwacji IS poprawę jakości życia na korzyść ZAN odnotowano w domenie GHS dotyczącej ogólnej jakości życia związanej z leczeniem, jak również w domenie funkcjonowania fizycznego oraz w odniesieniu do utraty apetytu, biegunek, zmęczenia, nudności i wymiotów. W przypadku własnej oceny stanu zdrowia w oparciu o skalę wizualno-analogową kwestionariusza EQ-5D, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ZAN vs BEND+RTX.

❖ Pacjenci z del17p

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla ZAN nie została osiągnięta w żadnej ocenianej populacji niezależnie od obecności del17p. Pozostałe wyniki dla odsetków przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji z del17p były porównywalne do tych uzyskanych w populacji bez del17p. Odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) był istotnie statystycznie wyższy w grupie ZAN vs BEND+RTX, RR=1,10 [95%CI: 1,05; 1,16]; NNT= 12 [95%CI: 8; 23].

Wyniki dla odpowiedzi na leczenie w populacji z del17p były porównywalne do tych uzyskanych w populacji bez del17p. Zastosowanie ZAN u pacjentów z del17p pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 97% z nich (tj. 107/110 pacjentów), a u pacjentów bez del17p u 98% (tj. 235/241 pacjentów). Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniósł ok 3 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) nie została osiągnięta (zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza). 30-mies. szacowane odsetki utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wynosiły [redacted] oraz 88,1% w ocenie niezależnej komisji.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Oszacowane 5-letnie odsetki przeżyć całkowitych wynosiły ok. 85 % bez dostosowania do Covid-19 zarówno w populacji z del17p jak i bez del17p, natomiast w przypadku dostosowania do Covid-19 odsetki OS wynosiły odpowiednio 87% u pacjentów z del17p oraz 89,4% u pacjentów bez del17p.

Wyniki jakości życia dla pacjentów bez del17p nie zostały jeszcze opublikowane.

❖ Analiza post-hoc badania SEQUOIA w populacji zbliżonej do FIT

Mediana obserwacji wyniosła 40,3 mies. W populacji otrzymującej ZAN wykazano wyższe odsetki PFS w porównaniu z BEND+RTX zarówno po 36 mies. (89,2% vs 57,9%), jak i po 42 mies. (87,1% vs 50,0%). W podgrupie „FIT” lezonej ZAN odnotowano korzystniejsze wyniki PFS w porównaniu z populacją ITT oraz pacjentami niespełniającymi kryteriów „FIT”:

- 36-mies. PFS: „FIT” 89,2% vs ITT 79,1% vs pacjenci niespełniający kryteriów „FIT” 84,3%,
- 42-mies. PFS: „FIT” 87,1% vs ITT 77,4% vs pacjenci niespełniający kryteriów „FIT” 82,4%.

Odsetek ORR oceniany przez badaczy wynosił 97,6% w grupie ZAN i 88,4% w grupie BEND+RTX, przy czym odsetek CR był wyższy w grupie BEND+RTX (24,8% vs 18,7%).

Porównanie pośrednie

Metoda jakościowa

Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS) dla żadnej z ocenianych interwencji, ani dla ZAN ani dla żadnego uwzględnionego w analizie komparatora (tj. AKA, IBR, VEN+OBI oraz VEN+IBR).

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN (badanie *SEQUOIA*, populacja UNFIT) vs:

- AKA (badanie *ELEVATE-TN*, populacja UNFIT);
- IBR (badanie *FLAIR*, populacja FIT; badanie *RESONATE-2*, populacja UNFIT);
- VEN+IBR (badanie *GLOW*, populacja UNFIT; badanie *CAPTIVATE*, populacja FIT);

wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie odsetków przeżycia całkowitego (OS) w ciągu 36 mies., 48 mies., 54 mies., 60 mies. oraz 72 mies. obserwacji dla porównywanych terapii.

Natomiast w przypadku porównania ZAN (badanie *SEQUOIA*, populacja UNFIT) vs VEN+OBI (badanie *CLL14*, populacja UNFIT) odnotowano numeryczną przewagę ZAN nad VEN+OBI w populacji del17p+ w zakresie OS w 54., 60. i 72. mies. obserwacji (różnica $\geq 15\%$).

Nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla prawie wszystkich z ocenianych interwencji (tj. dla ZAN, AKA, IBR oraz VEN+IBR). Tylko w jednym badaniu *CLL14* (populacja UNFIT) dla komparatora VEN+OBI osiągnięto medianę PFS zarówno dla pacjentów z del17p- oraz del17p+, która wynosiła odpowiednio 76,6 mies. dla pacjentów z del17p- oraz 51,9 mies. dla pacjentów z del17p+.

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN (badanie *SEQUOIA*, populacja UNFIT) vs:

- AKA (badanie *ELEVATE-TN*, populacja UNFIT);
- IBR (badanie *FLAIR*, populacja FIT; badanie *RESONATE-2*, populacja UNFIT);
- VEN+IBR (badanie *GLOW*, populacja UNFIT; badanie *CAPTIVATE*, populacja FIT);

wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie odsetków przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ciągu 36 mies., 48 mies., 54 mies., 60 mies. oraz 72 mies. obserwacji dla porównywanych terapii.

Niemniej, w przypadku porównania ZAN (badanie *SEQUOIA*, populacja UNFIT) vs IBR (badanie *GLOW*, populacja UNFIT) w zakresie odsetka PFS w 54. mies. obserwacji u pacjentów bez del17p wykazano numeryczną przewagę ($\geq 15\%$) ZAN po dostosowaniu do Covid-19, przy czym przewagi tej nie odnotowano w kolejnym punkcie czasowym, %PFS 54 mies. [95%CI]= 83,2 [78; 88] dla ZAN, %PFS 54 mies. [95%CI]= 65,8 [bd] dla IBR.

Natomiast w przypadku porównania ZAN (badanie *SEQUOIA*, populacja UNFIT) vs VEN+OBI (badanie *CLL14*, populacja UNFIT) odnotowano numeryczną przewagę ZAN nad VEN+OBI w populacji del17p+ w zakresie PFS w 36., 48., 54., 60. i 72. mies. obserwacji (różnica $\geq 15\%$).

Badanie RWD Luo 2025

W badaniu Luo 2025 nie osiągnięto mediany OS i PFS w grupie pacjentów z CLL/SLL stosujących ZAN w I linii leczenia (mediana okresu obserwacji: 34,5 mies.). 36-miesięczne odsetki OS i PFS w powyższej grupie pacjentów wynosiły odpowiednio dla OS 92,3% oraz dla PFS 84,3%.

Wyniki bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie

Badanie SEQUOIA

❖ Pacjenci bez del17p

W zakresie zgonów nie wykazano IS różnic między badanymi grupami.

Wyniki najnowszych analiz cząstkowych (data odcięcia 30.04.2024 r.) wskazują, że w grupie ZAN względem BEND+RTX było IS niższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ≥ 3 stopnia. Szczegółowa analiza zdarzeń niepożądanych wskazuje, że w grupie ZAN IS częściej odnotowywano siniaczenie, ból stawów, nadciśnienie tętnicze, zawroty głowy, COVID-19. Natomiast zastosowanie BEND+RTX wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń hematologicznych (neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofili), ogólnoustrojowych (gorączka, reakcje związane z wlewem) oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych (nudności). Większość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) obserwowano z porównywalną częstością w obu grupach, z wyjątkiem zdarzeń krwotocznych (ogółem), których ryzyko było istotnie wyższe w grupie ZAN oraz zdarzeń hematologicznych (anemia, neutropenia, trombocytopenia), częściej raportowanych w ramieniu BEND+RTX. Ryzyko wystąpienia neutropenii ≥ 3 . stopnia było IS niższe w grupie ZAN, natomiast krwawienia ogółem ≥ 3 . stopnia IS rzadziej występowały w grupie BEND+RTX.

❖ Pacjenci bezdel17p

Częstość występowania AE, AESI u pacjentów z del17p oraz bez del17p była porównywalna. Porównywalne były również szczegółowe zdarzenia niepożądane.

❖ Analiza post-hoc badania SEQUOIA w populacji zbliżonej do FIT

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że większość pacjentów doświadczyła ≥ 1 AE związanego z leczeniem (ZAN: 95,1%; BEND+RTX: 97,5%), przy czym AE ≥ 3 st. wystąpiły u 63,9% pacjentów leczonych ZAN i u 83,6% w grupie BEND+RTX. Po uwzględnieniu czasu ekspozycji, częstość kluczowych AE była porównywalna między terapiami, z niskimi i zbliżonymi wskaźnikami dla większości analizowanych punktów końcowych, w tym migotania/trzepotania przedsionków oraz nadciśnienia. Neutropenia była częstsza w grupie BEND+RTX (3,77 vs 0,54 na 100 osobomiesięcy), natomiast krwawienia częstsze w grupie ZAN (2,04 vs 0,36).

Porównanie pośrednie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Metoda jakościowa

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs IBR w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz RESONATE-2 dla IBR wskazały na zbliżone wartości numeryczne w zakresie AE ogółem oraz wybranych szczegółowych AE. W grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów (różnica $\geq 15\%$) oraz szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. biegunki, zmęczenia, kaszlu, obrzęku

obwodowego, anemii, nudności i gorączki) – różnica $\geq 15\%$. Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs IBR w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz ALLIANCE dla IBR wskazały na numerycznie niższe występowanie nadciśnienia dla ZAN ($\geq 15\%$). Pozostałe wyniki wskazały zbliżone wartości numeryczne.

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs AKA w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz ELEVATE-TN dla AKA wskazały na zbliżone wartości numeryczne w zakresie: AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów; AE prowadzących do zaprzestania leczenia; szczegółowych AESI dowolnego stopnia nasilenia objawów; szczegółowych AESI ≥ 3 stopnia nasilenia objawów. W grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. biegunki, bólu głowy, Covid-19) – różnica $\geq 15\%$.

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs VEN+OBI w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz GAIA dla VEN+OBI wskazały na zbliżone wartości numeryczne w zakresie: AE ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), TdAE ogółem. W grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. biegunki, neutropenii, infekcji górnych dróg oddechowych) – różnica $\geq 15\%$. Również w przypadku AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów w grupie ZAN odnotowaną niższą częstość występowania neutropenii. Pozostałe wyniki były porównywalne.

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs VEN+OBI w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz CLL14 dla VEN+OBI wskazały na zbliżone wartości numeryczne w zakresie: AE ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), TdAE ogółem. W grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. neutropenii, gorączki) – różnica $\geq 15\%$. Również w przypadku AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów w grupie ZAN odnotowaną niższą częstość występowania neutropenii.

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs VEN+IBR w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz GLOW dla VEN+OBI wskazały na zbliżone wartości numeryczne w zakresie: ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), TdAE ogółem. W grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. biegunki, neutropenii) – różnica $\geq 15\%$. Również w przypadku AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów w grupie ZAN odnotowaną niższą częstość występowania neutropenii. Pozostałe wyniki były porównywalne.

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs VEN+IBR w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz CAPTIVATE dla VEN+OBI wskazały na częstsze występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w grupie ZAN (różnica $\geq 15\%$). W grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. bólu głowy, biegunki, neutropenii, bólu stawów, zmęczenia) – różnica $\geq 15\%$. Również w przypadku AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów w grupie ZAN odnotowaną niższą częstość występowania neutropenii. Pozostałe wyniki były porównywalne.

Badanie RWD Luo 2025

AE ≥ 3 stopnia i SAE odnotowano odpowiednio u 26% i 17% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia było: zmęczenie (31%), infekcje (30%), neutropenia (25%) oraz krwawienia (24%, głównie siniaczenie – 17%), oraz ≥ 3 stopnia: infekcje (15%, głównie zapalenie płuc – 12%) oraz neutropenia (10%). Pozostałe AE występowały w pojedynczych przypadkach.

Opracowania wtórne Munir 2025a oraz Munir 2025b – Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa w zakresie ZAN vs VEN+OBI oraz ZAN vs VEN+IBR znajdują się w rozdziale 4.2.3. niniejszej AWA.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, że w jedynym badaniu (SEQUOIA) porównującym ZAN bezpośrednio z komparatorem, nie oceniano wnioskowanej subpopulacji FIT, której dotyczy niniejsza analiza weryfikacyjna, a jedynie populację UNFIT, która jest już objęta refundacją. Ponadto, wspomniane badanie porównuje ZAN z komparatorem refundowanym w populacji UNFIT, tj. BEND+RTX (wg eksperta prof. Jurczaka stosowany w populacji CLL u 10% pacjentów, a w populacji SLL u 100% pacjentów). Co więcej w badaniu SEQUOIA w kohorcie 1 (chorzy del17p-) w gr. ZAN było tylko 8% chorych (tj. 20/241 pacjentów) z potwierdzonym SLL, a w kohorcie 2 (chorzy del17p+) było tylko 10% chorych (tj. 11/111 pacjentów) z potwierdzonym SLL, pozostali pacjenci mieli potwierdzone CLL. Dodatkowo, dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji nie są jeszcze dojrzałe. W związku z powyższym, wnioskowanie o wpływie ZAN na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji na obecnym etapie obarczone jest dużą niepewnością.

W analizie klinicznej wnioskodawca określił populację docelową jako dorośli, uprzednio nielečení pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) albo chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL). Natomiast zgodnie ze zleceniem i projektem opisu programu lekowego przewiduje się rozszerzenie wskazań objętych refundacją dla zanubrutynibu o chorych:

- o w 1 linii leczenia zanubrutynibem w monoterapii u pacjentów bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) o populację chorych z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) oraz

- o subpopulację FIT (usunięcie warunku wystąpienia przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia w 1 linii z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab));
- o w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym inhibitorem BTK w monoterapii w ramach leczenia 1. linii w PL B.79 dodanie możliwości zmiany leczenia na zanubrutynib w monoterapii w ramach PL pod warunkiem, że nie stwierdza się oporności lub cech progresji choroby, a pacjent spełniał pierwotnie kryteria kwalifikacji do leczenia zanubrutynibem w ramach leczenia 1. linii.

Biorąc pod uwagę powyższe populacja określona w ramach analizy klinicznej jest szersza niż wnioskowana i obejmuje również pacjentów, u których lek Brukinsa jest już obecnie finansowana.

Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących ZAN z wybranymi komparatorami (tj. AKA, IBR, VEN+OBI oraz VEN+IBR) w subpopulacji pacjentów FIT.

W badaniach dla komparatorów wykorzystanych do porównania pośredniego [REDAKTOWANE] oraz metodą jakościową włączono głównie badania RCT, które obejmowały populację UNFIT. Jedynie dwa badania RCT, badanie *FLAIR* dla IBR oraz badanie *CAPTIVATE* dla VEN+IBR obejmowały populację FIT. Ponadto, badania wykorzystane dla komparatorów w porównaniu pośrednim [REDAKTOWANE] oraz metodą jakościową w większości dotyczą pacjentów z rozpoznaniem CLL. Tylko w dwóch badaniach *RESONATE-2* dla IBR oraz *CAPTIVATE* dla VEN+IBR byli pacjenci z rozpoznaniem SLL, jednak stanowili oni niewielki odsetek pacjentów (w badaniu *RESONATE-2* było 10% pacjentów z SLL, w badaniu *CAPTIVATE* było 4% pacjentów z SLL).

W badaniu RWD *Luo 2025* brak jest oddzielnych wyników w zakresie bezpieczeństwa dla populacji uprzednio nieleczonych, nie określono również pierwszorzędnego punktu końcowego, nie podano dawkowania dla ZAN, odsetek mężczyzn wynosił 92%, a badanie przeprowadzone było w populacji azjatyckiej (Chiny). Ponadto, wyniki dla ZAN dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych zostały przedstawione jedynie w formie graficznej. Wnioskodawca przedstawił dane dotyczące skuteczności dla ZAN w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych poprzez odczytanie z wykresu. Dodatkowo, w badaniu *Luo 2025* nie podano informacji czy pacjenci mieli potwierdzone SLL lub CLL.

Poprzednia ocena leku Brukinsa

W 2023 r. lek Brukinsa był przedmiotem oceny Agencji w ramach programu lekowego B. 79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. W ramach analizy klinicznej oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ZAN w porównaniu ze zidentyfikowanymi komparatorami u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Jako komparatory główne dla I linii leczenia ([REDAKTOWANE]) przyjęto IBR, AKA, VEN+OBI oraz BEND+RTX, a jako komparator dodatkowy: chlorambucyl (CLB) + RTX. Jako komparatory główne dla II linii leczenia (pacjenci z oporną/nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową) przyjęto IBR, AKA, VEN+RTX oraz BEND+RTX, a jako komparator dodatkowy VEN w monoterapii. Podstawę wnioskowania w [REDAKTOWANE] stanowiło badanie *SEQUOIA* (randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN w porównaniu z BEND+RTX w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR) oraz w [REDAKTOWANE]: badanie *ALPINE* (randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN względem IBR w populacji pacjentów opornych/nawrotowych). Zarówno Rekomendacja Prezesa jak i Stanowisko Rady Przejrzystości było negatywne. AWA, materiały wnioskodawcy, Rekomendacja Prezesa oraz Stanowisko RP znajduje się w BIP Agencji: Zlecenie nr 41/2023 (<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8062-41-2023-zlc>, data dostępu: 22.01.2026 r.).

Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem [REDAKTOWANE] dla porównań z IBR, AKA, VEN+OBI oraz VEN+IBR w horyzoncie rocznym oraz dwuletnim.

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą, w wariantcie uwzględniającym RSS, koszty terapii lekiem Brukinsa w horyzoncie rocznym wyniosły [REDAKTOWANE] i były [REDAKTOWANE] od kosztów terapii ibrutynibem oraz [REDAKTOWANE] od terapii akalabrutynibem, natomiast terapia zanubrutynibem była [REDAKTOWANE] od terapii wenetoklaks + obinutuzumab oraz [REDAKTOWANE] od terapii wenetoklaks + ibrutynib. W wariantcie bez RSS terapia zanubrutynibem była [REDAKTOWANE] w porównaniu z każdym obranym komparatorem.

Z kolei koszty terapii lekiem Brukinsa w wariancie z RSS w horyzoncie dwuletnim wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] od kosztów terapii ibrutynibem, [REDACTED] od kosztów terapii akalabrutynibem oraz [REDACTED] od kosztów terapii wenetoklaksem + obinutuzumabem, natomiast terapia zanubrutynibem była [REDACTED] od terapii wenetoklaksem + ibrutynibem. W wariancie bez RSS terapia zanubrutynibem była [REDACTED] od każdego z uwzględnionych komparatorów.

Wyniki analizy progowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wartość ceny zbytu netto leku Brukinsa dla której koszt terapii z zastosowaniem poszczególnego komparatora jest taki sam jak koszt terapii ZAN jest [REDACTED] niż zaproponowana przez wnioskodawcę CZN ZAN dla następujących porównań [REDACTED]

Natomiast wartość ceny zbytu netto leku Brukinsa, dla której koszt terapii z zastosowaniem poszczególnego komparatora jest taki sam jak koszt terapii ZAN jest [REDACTED] niż zaproponowana przez wnioskodawcę CZN ZAN dla następujących porównań [REDACTED]

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera badania randomizowanego dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowana przez Wnioskodawcę cena zgodna z art. 13 jest tożsama z ceną progową oszacowaną na podstawie analizy [REDACTED].

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano 3 alternatywne wartości parametrów analizy dyskontowanie na poziomie 0% (dla dwuletniego horyzontu analizy), masa ciała pacjenta na poziomie [REDACTED] (wariant min) oraz masa ciała pacjenta na poziomie [REDACTED] (wariant maks).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości w horyzoncie rocznym i dwuletnim w wariancie z RSS wykazała [REDACTED] przy uwzględnieniu alternatywnych parametrów masy ciała pacjentów. Natomiast przy uwzględnieniu dyskontowania na poziomie 0% zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy nastąpi [REDACTED] wydatków płatnika dla porównań ZAN vs IBR oraz ZAN vs AKA o ok. [REDACTED], ZAN vs VEN+ OBI o ok. [REDACTED], natomiast dla porównania ZAN vs VEN+IBR oszacowano [REDACTED] wydatków płatnika o ok. [REDACTED].

Analitycy Agencji przeprowadzili porównanie uwzględnionych przez wnioskodawcę cen za 1 mg substancji czynnych przyjętych komparatorów [REDACTED]

Ponadto ograniczeniem analizy jest również relatywnie krótki horyzont czasowy. Lek Brukinsa stosuje się do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Biorąc pod uwagę, iż w badaniu SEQUOIA okres interwencji w kohorcie 1 (bez del17p) dla ZAN: wynosi 60,5 mies., a w kohorcie 2 (z del17p) 30 mies., a także biorąc pod uwagę niedojrzałość danych z badania, jak również długoletni przebieg choroby, zasadnym wydaje się przetestowanie dłuższego horyzontu analizy niż dwa lata.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego zanubrutynib (ZAN, Brukinsa) w populacji dorosłych uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytowa (CLL) albo chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL), na którą składają się dwie subpopulacje: UNFIT oraz FIT.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że lek Brukinsa jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu jedynie w subpopulacji UNFIT (pacjenci niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR: fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab). W scenariuszu nowym założono, że ZAN będzie finansowany w analizowanym wskazaniu dodatkowo również w subpopulacji FIT. W ramach BIA nie uwzględniono refundacji zanubrutynibu w ramach 2 i kolejnych linii leczenia, w których lek jest aktualnie refundowany

Liczebność populacji stosującej Brukinsa w scenariuszu nowym w populacji FIT [redacted]
[redacted] pacjentów w dwóch kolejnych latach refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Brukinsa w ramach wnioskowanego wskazania nastąpi [redacted] wydatków płatnika o [redacted]
[redacted] z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 6,99 mln PLN i ok. 23,54 mln PLN odpowiednio w I. roku i II. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

Największy wpływ na wyniki inkrementalne analizy z perspektywy płatnika (NFZ) mają założenia dotyczące [redacted]
[redacted]

Wśród ograniczeń należy wskazać, że Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnia nie tylko populację FIT, ale także UNFIT (obie w ramach I. linii leczenia. W APD zaznaczono, że *raport HTA obejmuje całą populację pacjentów z CLL kwalifikującą się do leczenia pierwszej linii. Takie podejście pozwala na przedstawienie pełnego i kompleksowego obrazu zastosowania zanubrutynibu w populacji docelowej.* Wnioskodawca podkreślił, że 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). (...) 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. Również w publikacji Lech Marańda 2022 wykorzystanej w obliczeniach autorzy publikacji w ramach przewlekłej białaczki limfocytowej wskazują, że w rzeczywistości jest to zarówno CLL, jak i SLL. Wnioskodawca podkreśla również, że zmiany w programie lekowym odnośnie dopisania rozpoznania SLL nie będą miały wpływu na liczebność populacji wskazanej we wniosku. Należy jednak zaznaczyć, że populacja z CLL z przeciwwskazaniami do leczenia FCR (UNFIT) dla zanubrutynibu stanowiła już przedmiot oceny Agencji i jest obecnie objęta refundacją, w związku z czym populację docelową stanowią wyłącznie pacjenci z subpopulacji FIT. Ponadto Wnioskodawca w BIA nie rozróżnia, jaką część populacji stanowią pacjenci z SLL. Również prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak, ekspert ankietywany przez Agencję, szacuje, że populacja dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL) to 15 000 pacjentów, a SLL to nie więcej niż 5% wszystkich przypadków CLL, z czego 10 pacjentów będzie leczonych ZAN w PL. Podkreśla również, że uwzględnienie w ramach PL B.79 w 1 linii leczenia zanubrutynibem pacjentów z SLL wpłynie „marginalnie” na wielkość populacji leczonej w ramach programu lekowego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak, Kierownik Poddziału Nowotworów Układu Chłonnego (NIO Kraków) zgłosił uwagi do programu lekowego z zakresie kwestii kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie oraz monitorowanie bezpieczeństwa leczenia. Prof. Jurczak zwraca uwagę na konieczność uproszczenia zapisów dot. kryteriów kwalifikacji, ponadto ekspert zaznacza, że monitorowanie leczenia może odbywać się rzadziej niż proponuje program lekowy. Ekspert nie zgłosił uwag do pozostałych zapisów proponowanego programu lekowego.

Uwagi analityków AOTMiT

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego dopisek dotyczący kwalifikacji do leczenia w populacji pacjentów z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) dotyczy jedynie zanubrutynibu. Natomiast Konsultant Krajowa w ramach uwag do programu lekowego na etapie konsultacji zgłosiła konieczność ujednolicenia zapisów dla wszystkich terapii w programie lekowym.

Należy jednak podkreślić, że procedowany wniosek refundacyjny dotyczy jedynie zanubrutynibu i rozszerzenia programu lekowego B.79 o pacjentów z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) tylko dla tej substancji czynnej, a nie wszystkich substancji w ramach programu lekowego. A prof. Jurczak poparł zdanie KK w zakresie ujednolicenia zapisów dla wszystkich substancji w programie lekowym. Szczegóły przedstawiono w podrozdziale „Uwagi dodatkowe” niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 6 agencji HTA: NICE 2023 (Wielka Brytania), SMC (2023) (Szkocja), CDA-AMC 2023 (Kanada), PBAC 2023 (Australia), HAS 2023 (Francja) i IQWiG (Niemcy).

Wszystkie analizowane agencje HTA wydały rekomendacje w sprawie finansowania leku Brukinsa u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL. Szczegółowy zakres oceny (wskazanie / populacja) nie były jednak spójne – część z agencji HTA w rekomendacjach odnosiła się również szczegółowo do genetycznych czynników ryzyka (NICE 2023, HAS 2023, IQWiG 2023).

W pozytywnej rekomendacji NICE uznano, że zanubrutynib jest efektywny kosztowo wyłącznie w populacji pacjentów z CLL wysokiego ryzyka, czyli z delecją 17p lub mutacją TP53, a także u chorych bez del17p/mTP53 UNFIT, którzy nie mogą być leczeni schematami FCR lub BR. W tych grupach lek uznano za uzasadnioną opcję terapeutyczną

PBAC w pozytywnej rekomendacji w 2023 stwierdziło, że zanubrutynib może być stosowany u wszystkich pacjentów uprzednio nieleczonych z CLL/SLL, nie tylko u tych, którzy nie kwalifikują się do schematów chemioimmunoterapii opartych na fludarabinie. Komisja podkreśliła równowagę zanubrutynibu względem wenetoklaksu z obinutuzumabem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, wskazując przy tym konieczność wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka oraz dopasowania kosztów do poziomu komparatora.

Komitety SMC w 2023 r. wydał rekomendację pozytywną, jednakże pod warunkiem zawężenia populacji. Uznano, że zanubrutynib stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w klasie inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona u pacjentów z CLL niekwalifikujących się do leczenia chemioimmunoterapią. Lek uznano za wartościowe rozszerzenie opcji terapeutycznych dostępnych w grupie inhibitorów BTK.

Kanadyjska agencja CDA-AMC w 2023 r. przedstawiła pozytywną, lecz warunkową rekomendację. Uznała, że zanubrutynib może stanowić alternatywę dla pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, zwłaszcza u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii opartych na fludarabinie. Zwrócono uwagę na korzystny profil bezpieczeństwa oraz wygodę stosowania leku, podkreślając jednocześnie, że jego cena powinna być niższa niż koszt terapii ibrutinibem lub akalabrutynibem.

Francuska agencja HAS w 2023 r. pozytywnie oceniła zanubrutynib, lecz wyłącznie w określonych subpopulacjach. Za zasadne uznano jego stosowanie u pacjentów z del17p lub mutacją TP53, a także u osób bez tych zaburzeń genetycznych, które jednocześnie nie kwalifikują się do pełnej dawki fludarabiny. HAS wskazała, że w pozostałych grupach brak jest wystarczających dowodów na istotną korzyść kliniczną. Terapia została zakwalifikowana do pełnego poziomu finansowania.

W ocenie IQWiG wykazano niewymierną, ale obecną dodatkową korzyść terapeutyczną zanubrutynibu w porównaniu ze schematem bendamustyna z rytuksymabem, jednak dotyczyło to wyłącznie pacjentów uprzednio nieleczonych, bez wysokiego ryzyka genetycznego oraz niekwalifikujących się do terapii FCR. W grupach chorych kwalifikujących się do FCR lub posiadających czynniki wysokiego ryzyka nie stwierdzono dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania leku.

Uwagi dodatkowe

W ramach zlecenia Ministerstwo Zdrowia zwróciło uwagę na dwie kwestie podniesione przez Konsultanta Krajowego prof. dr hab. n. med. Ewę Lech-Marańdę podczas opiniowania projektu programu dla wnioskowanego rozszerzenia wskazania dla zanubrutynibu w 1. linii leczenia. Pierwsza odnosiła się do ujednolicenia wskazań w ramach całego programu lekowego: (...) *Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii wskazał, iż w przypadku wprowadzenia w programie zapisów dotyczących rozpoznania przewlekłego białaczki limfocytowej (CLL)/chłoniaka z małych limfocytów B (SLL) – zapisy te powinny dotyczyć wszystkich terapii w programie, a nie jedynie przedmiotowej terapii zanubrutynibem w 1. linii leczenia, ponieważ w rekomendacjach NCCN i EHA/ESMO obie jednostki traktowane są tak samo z uwagi na identyczną biologię choroby, różnią się jedynie początkowymi lokalizacjami, a w klasyfikacji WHO obie jednostki wpisane są jako jedna, tj. chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma.* (...) Druga kwestia podniesiona przez MZ dotyczyła zapisów odnoszących się do (...) *zamiany inhibitora BTK w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań powinny dotyczyć wszystkich inhibitorów BTK objętych refundacją w ramach programu lekowego B.79.*

Ekspert ankietowany przez AOTMiT, prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak w swojej opinii poparł stanowisko KK w zarówno w kwestii ujednolicenia zapisów dla wszystkich terapii w PL B.79 w zakresie wskazania, tj. rozszerzenia rozpoznania do przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) / chłoniaka z małych limfocytów B (SLL) jak i w kwestii konieczności ujednolicenia zapisów dla wszystkich terapii w PL B.79 odnośnie zapisu odnoszącego się do możliwości zamiany inhibitora BTK w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań w ramach pierwszej linii leczenia: *W pełni popieram zdanie Prof. Ewy Lech-Marańdy, zgodne z wytycznymi EHA / ESMO i NCCN.* Prof. Jurczak odniósł się również do proponowanego zapisu w PL, dot. możliwości włączenia do leczenia

BTKi (np.: zanubrutynibem) pacjentów w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia, po pełnym leczeniu schematami VEN + OBI oraz VEN + IBR (tj. 12 cykli w przypadku VEN+OBI i 15 cykli w przypadku VEN+IBR), u których nie stwierdzono progresji. W swojej opinii prof. Jurczak wyjaśnił, że *„Jeśli ktoś przerwie wcześniej terapię ograniczoną w czasie (Obi Ven lub Ven - Ibru) i ma dobrą odpowiedź na leczenie, to powinien być dalej obserwowany, a kolejne leczenie rozpocząć dopiero w czasie, gdy będzie miał do tego wskazania (uwaga, sama progresja i pojawienie się jednego czy 2 małych węzłów nie jest wskazaniem do leczenia wg IWCLL).”*

Zasadność zamiany jednego BTKi na drugi znajduje również potwierdzenie w zagranicznych wytycznych klinicznych na które w swoich opiniach powołują się KK prof. Lech-Marańda oraz prof. Jurczak ankietowany przez AOTMiT. Wytyczne NCCN (v. 2.2026) wskazują, że przejście na inny lek z grupy BTKi można rozważyć w przypadku nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych lub nietolerancji leczenia przy braku progresji choroby, zwłaszcza u pacjentów z migotaniem przedsionków lub nadciśnieniem tętniczym, które nie jest możliwe do kontrolowania farmakologicznie. Zwrócono uwagę, że akalabrutynib i zanubrutynib wykazały skuteczność w leczeniu choroby u pacjentów nietolerujących ibrutinibu. W europejskich wytycznych ESMO 2024 stwierdzono, że w przypadku pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu BTKi, które zostało przerwane z powodu działań niepożądanych, istnieją dane potwierdzające, że zmiana na inny BTKi może być dopuszczalna (np. przejście z ibrutinibu na akalabrutynib lub zanubrutynib).

Ponadto polskie wytyczne PTHiT-PALG z 2025 r. wskazują, że w przypadku wystąpienia nietolerancji na dany inhibitor BTKi można rozważyć zmianę na inny, zwłaszcza w przypadkach nietolerancji. Należy jednak zwrócić uwagę, że dane dotyczące stosowania innego inhibitora BTK po wcześniejszym zastosowaniu BTK w przypadku oporności wskazują na mniejszą skuteczność niż w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych. Inną opcją będzie terapia schematem wenetoklaks + rytuksymab. Nie ma jednak bezpośrednich porównań wskazujących na wybór optymalnej terapii w przypadku oporności na inhibitory BTK, tj. przejście na schemat wenetoklaks + rytuksymab w porównaniu z przejściem na inny inhibitor BTK.

Odnalezione wytyczne nie precyzują zaleceń w zależności od rozpoznania CLL / SLL. Wytyczne ESMO odwołują się do klasyfikacji WHO z 2022 r. w której chłoniaka z małych limfocytów (SLL) i przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) traktuje się jako jedną jednostkę chorobową.

Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wyjaśnia, 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.*

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 5. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie	Brukina, zanubrutynib, kaps. twarde, 80 mg, 120 szt., GTIN: 08720598340112
Kod ATC	L01EL03
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). Zanubrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK. BTK jest częścią sygnałową receptora antygenowego limfocytów B (ang. B-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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (a w przypadku kwalifikacji do terapii zanubrutynibem w monoterapii w 1. linii leczenia – rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej/ chłoniaka z małych limfocytów B; 4) obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL) lub National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 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. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia (...) 1.2.5 zanubrutynib w monoterapii 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych limfocytów B.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1576/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2021 r. listopad 2022 r. – w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) nieleczoną wcześniej lub nawracającą/oporną na leczenie. sierpień 2025 r. – rozszerzenie stosowania na wszystkie zatwierdzone wskazania.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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).

	<i>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.</i>
Status leku sierocego	Brak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania. Plan zarządzania ryzykiem.

Źródło: ChPL Brukinsa (data ostatniej aktualizacji: 24.11.2025 r.); projekt PL B.79

Komentarz analityków AOTMiT:

Klasyfikacja WHO traktuje chłoniaka z małych limfocytów (SLL) i przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) jako jedną jednostkę chorobową o jednym kodzie ICD-10: C91.1. Niemniej należy zwrócić uwagę, że zapisy wskazania rejestracyjnego z ChPL Brukinsa obejmują jedynie leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej i nie wymieniają chłoniaka z małych limfocytów B: lek Brukinsa w *monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL).*

Chociaż dokument EPAR dla leku Brukinsa we wskazaniu rejestracyjnym obejmuje jedynie przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL)² tj.: ang. Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)³, to w sekcji dowodów naukowych powołano się jednak na wyniki badania SEQUOIA wskazując na obie populacje chorych tj.: z CLL i SLL: „*Korzyści ze stosowania leku Brukinsa w przewlekłej białaczce limfocytowej oceniane są w dwóch trwających nadal badaniach głównych. W pierwszym badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z PBL lub z chłoniakiem z małych limfocytów B, lek Brukinsa porównywano z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem.(...) W drugim badaniu pacjentów z PBL lub z chłoniakiem z małych limfocytów B, u których nie nastąpiła poprawa (oporna na leczenie) lub nastąpił nawrót choroby po uprzedniej terapii co najmniej jednym lekiem, lek Brukinsa porównywano z ibrutynibem.(...)*”

Rejestracja leku Brukinsa przez FDA⁴ dotyczy zarówno CLL jak i SLL.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 04-05.12.2025 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL):

- o Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- o Narodowy Instytut Onkologii (NIO); (<https://nio.gov.pl/>);
- o Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- o European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- o European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org/>);
- o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- o American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>);
- o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- o British Society for Haematology (BSH) (<https://b-s-h.org.uk/>)

Korzystano również z wyszukiwarki google.

Z uwagi na datę rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w 2024 i 2025 r.

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych: polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PTHiT-PALG 2025); oraz wytyczne zagraniczne: National Comprehensive Cancer Network (NCCN v.2 2026); European Society for Medical Oncology (ESMO) 2024; Lymphoma Research Foundation 2024; oraz konsensus greckich ekspertów z 2025 r.

Zalecenia leczenia w populacji FIT/UNFIT przedstawiono jedynie w wytycznych ESMO 2024 – u pacjentów FIT z mutacją IGHV i bez TP53/del(17p) preferowane są schematy z wenetoklaksem i obinutuzumabem

² https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/brukinsa-epar-medicine-overview_pl.pdf (dostęp: 21.01.2026 r.)

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/brukinsa-epar-medicine-overview_en.pdf (dostęp: 21.01.2026 r.)

⁴ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=213217> (dostęp: 21.01.2026 r.)

lub ibrutynibem (samodzielnie lub w połączeniu z wenetoklaksem), a także akalabrutynib lub zanubrutynib. U pacjentów UNFIT rekomenduje się podobne opcje jednak z koniecznością oceny układu sercowo-naczyniowego przed terapią ibrutynibem (w monoterapii lub w skojarzeniu z wenetoklaksem). Pozostałe wytyczne tj.: polskie (PTHiT-PALG 2025), greckie (Greek Consensus), NCCN (2.2026) oraz Lymphoma Research Foundation 2024 nie odnoszą się do zaleceń w populacji FIT / UNFIT.

Niezależnie od obecności mutacji TP53 / delecji 17p odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie inhibitorów BTKi (akalabrutynib, zanubrutynib, ibrutynib) lub tzw. ograniczone czasowo schematy immunochemii (wenetoklaks + obinutuzumab lub ibrutynib + wenetoklaks).

Kwestię zamiennego stosowania BTKi poruszono we wszystkich odnalezionych wytycznych. W przypadku nietolerancji terapii BTKi wszystkie wytyczne rekomendują zmianę na inny inhibitor BTK lub w przypadku progresji choroby, zmianę leczenia na schemat oparty o wenetoklaks + rytuksymab (PTHiT-PALG 2025, ESMO 2024, Greek Consensus 2025, Lymphoma Research Foundation 2024) lub pirtobrutynib (NCCN 2.2026).

Odnalezione wytyczne nie precyzują zaleceń w zależności od rozpoznania CLL / SLL. Wytyczne ESMO odwołują się do klasyfikacji WHO z 2022 r. w której chłoniaka z małych limfocytów (SLL) i przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) traktuje się jako jedną jednostkę chorobową.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTHiT-PALG 2025 <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów	Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u dorosłych w przewlekłej białaczce limfocytowej w 2025 r. Pierwsza linia leczenia Obecnie dostępne opcje leczenia pierwszej linii dla pacjentów z CLL obejmują trzy strategie: ■ ciągła terapia lekami celowanymi: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib; ■ ograniczone w czasie schematy bez chemioterapii: wenetoklaks + obinutuzumab, wenetoklaks + ibrutynib; ■ ograniczona w czasie immunochemioterapia z użyciem przeciwciał monoklonalnych anty-CD20. <u>Pacjenci bez delecji 17p/mutacji TP53 i z mutacją IGVH</u> W leczeniu tej grupy pacjentów należy najpierw rozważyć zastosowanie leczenia ograniczonego w czasie bez zastosowania immunochemioterapii, tj. wenetoklaks z obinutuzumabem lub ibrutynib z wenetoklaksem. Alternatywą mogą być akalabrutynib, zanubrutynib lub ibrutynib. U starszych pacjentów w złym stanie ogólnym, jeśli leki dożylne nie są możliwe do zastosowania, można włączyć monoterapię chlorambucylem lub cyklofosfamidem, ewentualnie w połączeniu z kortykosteroidami. <u>Pacjenci bez delecji 17p/mutacji TP53 z brakiem mutacji IGVH</u> Pacjenci z tej grupy mogą być leczeni inhibitorami BTK (akalabrutynib, zanubrutynib, ibrutynib) lub schematami ograniczonymi czasowo (ibrutynib z wenetoklaksem lub wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem), przy czym obecnie nie ma jednoznacznych dowodów na wyższą skuteczność konkretnego schematu ograniczonego czasowo w tej grupie pacjentów. <u>Pacjenci z delecją 17p/mutacją TP53</u> Ciągłe leczenie inhibitorami BTK jest obecnie uważane za najskuteczniejszą dostępną terapię dla tej grupy pacjentów. Stąd też zalecane schematy leczenia pierwszego wyboru obejmują inhibitory BTK; jako alternatywę można zastosować ograniczone czasowo schematy skojarzone, a zwłaszcza ibrutynib i wenetoklaks lub wenetoklaks i obinutuzumab. Należy podkreślić, że wybór rodzaju terapii pierwszej linii (z wyjątkiem pacjentów z del17p i/lub mutacją TP53) w praktyce klinicznej jest w coraz większym stopniu uzależniony od preferencji pacjenta i powinien być szczegółowo omówiony z pacjentem. Dotyczy to zwłaszcza przypadków obarczonych wysokim ryzykiem nieprzestrzegania zaleceń podczas długotrwałego leczenia inhibitorami BTK. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi międzynarodowymi (ESMO, NCCN) preferowaną terapią pierwszej linii u wszystkich pacjentów z CLL, niezależnie od genetycznych czynników prognostycznych, są schematy leczenia bez chemioterapii. Leczenie to jest obecnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.79. <u>Zmiana BTKi:</u> Przy wyborze innej terapii po zastosowaniu inhibitora BTK można rozważyć zmianę na inny inhibitor BTK, zwłaszcza w przypadkach nietolerancji. Należy jednak zwrócić uwagę, że dane dotyczące stosowania innego inhibitora BTK po wcześniejszym zastosowaniu BTK w przypadku oporności wskazują na mniejszą skuteczność niż w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych. Inną opcją będzie terapia schematem wenetoklaks + rytuksymab. Nie ma jednak bezpośrednich porównań wskazujących na wybór optymalnej terapii w przypadku oporności na inhibitory BTK, tj. przejście na schemat wenetoklaks + rytuksymab w porównaniu z przejściem na inny inhibitor BTK.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Poziom dowodów i siła zaleceń: nie dotyczy
	Wytyczne zagraniczne
NCCN (v. 2.2026) (USA) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<u>Wytyczne dot. postępowania w CLL (przewlekła białaczka limfocytowa) i SLL (chłoniak z małych limfocytów)</u> PIERWSZA LINIA LECZENIA CLL/SLL bez del(17p)/mutacji TP53 (w kolejności alfabetycznej według kategorii) <u>Preferowane:</u> - Schematy zawierające BCL2i: - Wenetoklaks/akalabrutynib ± obinutuzumab (stały czas trwania⁵) (kategoria 1) - Wenetoklaks ± obinutuzumab (stały czas trwania) (kategoria 1) - Schematy oparte na cBTKi: - Akalabrutynib (ciągły) ± obinutuzumab (kategoria 1) - Zanubrutynib (ciągły) (kategoria 1) <u>Inne zalecane:</u> - Schematy zawierające BCL2i: - Wenetoklaks/ibrutynib (kategoria 1; stały czas trwania) - Wenetoklaks/ibrutynib (kategoria 1; w oparciu o MRD) <u>Przydatne w określonych okolicznościach:</u> - Schemat leczenia zawierający BCL2i: - Wenetoklaks/zanubrutynib (w oparciu o MRD) - Schematy leczenia oparte na cBTKi: - Ibrutynib (ciągły) (kategoria 1) - Ibrutynib (ciągły) + przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (kategoria 2B) - Wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP) + przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (kategoria 2B) dla pacjentów poniżej 65 roku życia bez istotnych chorób współistniejących - Rozważyć, gdy cBTKi i BCL2i nie są dostępne lub nie zostały wybrane: - Bendamustyna + przeciwciało monoklonalne anty-CD20 - FC (fludarabina/cyklofosfamid) ± rytuksymab - Chlorambucyl + obinutuzumab - Obinutuzumab CLL/SLL z del(17p)/mutacją TP53 (w kolejności alfabetycznej według kategorii) <u>Preferowane:</u> - Schematy zawierające BCL2i - Wenetoklaks/akalabrutynib ± obinutuzumab (stały czas trwania) - Wenetoklaks/akalabrutynib ± obinutuzumab (w oparciu o MRD) - Wenetoklaks/zanubrutynib (w oparciu o MRD) - Schematy oparte na cBTKi - Akalabrutynib (ciągły) ± obinutuzumab - Zanubrutynib (ciągły) <u>Inne zalecane</u> - Schemat zawierający BCL2i - Wenetoklaks/ibrutynib (o ustalonym czasie trwania) <u>Przydatne w określonych okolicznościach:</u> - Schemat oparty na cBTKi: - Ibrutynib (ciągły) - HDMP + przeciwciało monoklonalne anty-CD20 - Rozważyć tylko wtedy, gdy cBTKi i BCL2i nie są dostępne lub nie zostały wybrane: - Obinutuzumab Zmiana cBTKi: Przejęcie na leczenie alternatywnym cBTKi można rozważyć w przypadku nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych lub nietolerancji leczenia przy braku progresji choroby, zwłaszcza u pacjentów z migotaniem

⁵ z ang. *continuous duration therapy*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	przedsionków lub nadciśnieniem tętniczym, które nie jest możliwe do kontrolowania farmakologicznie. Akalabrutynib i zanubrutynib wykazały skuteczność w leczeniu choroby u pacjentów nietolerujących ibrutynibu. Pirtobrutynib jest również akceptowalną opcją w leczeniu nietolerancji cBTKi. Dane z badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistych sugerują, że modyfikacja dawki ibrutynibu może rozwiązać problem nietolerancji bez wpływu na skuteczność leczenia. U pacjentów bez nietolerancji, ibrutynib można stosować do momentu progresji choroby, stosując się w razie potrzeby do zaleceń dotyczących modyfikacji dawki. Niemniej jednak skuteczność modyfikacji dawki ibrutynibu nie została potwierdzona w badaniach prospektywnych. Wszystkie rekomendacje oznaczone są jako 2A chyba, że wskazano inaczej. <u>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN:</u> • Kategoria 1 - na podstawie wysokiej jakości dowodów (≥ 1 randomizowane badanie fazy III lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy) istnieje jednolity konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia panelu ekspertów), że interwencja jest właściwa. • Kategoria 2A - na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednolity konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia panelu ekspertów), że interwencja jest właściwa. • Kategoria 2B - na podstawie dowodów niższej jakości istnieje konsensus NCCN ($\geq 50\%$, ale $< 85\%$ poparcia panelu ekspertów), że interwencja jest właściwa. • Kategoria 3 - na podstawie dowodów dowolnego poziomu istnieje znacząca niezgodność w NCCN co do tego, czy interwencja jest właściwa. <u>Kategorie preferencji NCCN:</u> • Preferowana interwencja - interwencje oparte na wyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz, gdy to możliwe, na dostępności cenowej. • Inne rekomendowane interwencje - interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne, oparte na mniej dojrzałych danych lub istotnie mniej opłacalne przy podobnych wynikach. • Przydatne w określonych sytuacjach - inne interwencje, które mogą być stosowane u wybranych grup pacjentów (zdefiniowanych w ramach rekomendacji). Wszystkie rekomendacje są uważane za właściwe.
ESMO 2024 (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów	Aktualizacja wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej w zakresie nowych terapii celowanych stosowanych w leczeniu pierwszej linii i nawrotów przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) Leczenie pierwszej linii U pacjentów z CLL, niezależnie od statusu IGHV, ale bez mutacji TP53 lub del(17p), należy stosować terapie ograniczone czasowo oraz terapie i/lub skojarzenia z dłuższymi danymi z obserwacji, jeśli skuteczność jest podobna. <u>Pacjenci FIT lub młodsi, z mutacją IGHV i bez mutacji TP53 lub del(17p):</u> – Wenetoklaks-obinutuzumab [I, A] – Ibrutynib-wenetoklaks [I, A] – Ibrutynib [I, A] – Akalabrutynib (możliwe jest dodanie obinutuzumabu) [III, A] – Zanubrutynib [III, A] – CIT z FCR, przy czym należy omówić z pacjentami ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych [I, B] <u>Pacjenci UNFIT lub starsi z mutacją IGHV i bez mutacji TP53 lub del(17p):</u> – Wenetoklaks-obinutuzumab [I, A] – Akalabrutynib (możliwe jest dodanie obinutuzumabu) [I, A] – Zanubrutynib [I, A] – Ibrutynib [I, A], po odpowiednim badaniu układu sercowo-naczyniowego – Ibrutynib-wenetoklaks [I, B], po odpowiednim badaniu układu sercowo-naczyniowego <u>Pacjenci FIT lub młodsi bez mutacji IGHV i bez mutacji TP53 lub del(17p):</u> – Ibrutynib-wenetoklaks [I, A] – Ibrutynib [I, A] – Akalabrutynib (możliwe jest dodanie obinutuzumabu) [III, A] – Zanubrutynib [III, A] – Wenetoklaks-obinutuzumab jako alternatywa dla ibrutynibu [I, A] (choć nie zaobserwowano jeszcze korzyści w zakresie OS). <u>Pacjenci UNFIT lub starsi, z bez mutacji IGHV i bez mutacji TP53 lub del(17p):</u> – Wenetoklaks-obinutuzumab [I, A] – Akalabrutynib (możliwe jest dodanie obinutuzumabu) [I, A] – Zanubrutynib [I, A] – Ibrutynib [I, A], po odpowiednim badaniu układu sercowo-naczyniowego – Ibrutynib-wenetoklaks [I, B], po odpowiednim badaniu układu sercowo-naczyniowego <u>Pacjenci z mutacją TP53 lub del(17p):</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	– Preferowany BTKi: akalabrutynib [I, A], zanubrutynib [III, A] lub ibrutynib [I, A] – Wenetoklaks (leczenie ciągłe) [III, A] – Ibrutynib-wenetoklaks (szczególnie u młodszych pacjentów) [III, A] – Wenetoklaks-obinutuzumab [III, A] – Idelalazyb z rytuksymabem może zostać wybrany, jeśli inne opcje są niedostępne lub uznane za nieodpowiednie dla pacjenta [II, B] <u>Zamiana BTKi:</u> W przypadku pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu BTKi, które zostało przerwane z powodu działań niepożądanych, istnieją dane potwierdzające, że zmiana na inny BTKi może być dopuszczalna (np. przejście z ibrutinibu na akalabrutynib lub zanubrutynib). [III, B]. Możliwe jest również przejście na inne grupy leków lub ponowne podjęcie leczenia. W przypadku progresji choroby podczas terapii BTKi preferowanym leczeniem jest zmiana na terapię opartą o wenetoklaks [III, A]. <u>Rozpoznanie i klasyfikacja SLL / CLL:</u> Klasyfikacja WHO z 2022 roku traktuje chłoniaka z małych limfocytów (SLL) i przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) jako jedną jednostkę chorobową. <u>Poziom dowodów:</u> I – Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności. II – Dowody pochodzące z małych randomizowanych badań lub dużych randomizowanych badań z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością. III – Prospektywne badania kohortowe. IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Siła zaleceń:</u> A – Silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane. B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane. C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem czy wadami (działania niepożądane, koszty itp.), zastosowanie opcjonalne. D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane. E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące szkodliwe skutki, nigdy niezalecane.
Greek Consensus 2025 (Grecja) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Grecki konsensus ekspertów w zakresie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) Pierwsza linia leczenia <u>Zalecenia dla pacjentów z CLL z aberracjami TP53</u> – Dłuższa kontrola choroby osiągnięta dzięki BTKis wydaje się przynosić większe korzyści pacjentom z aberracjami TP53 w porównaniu z innymi metodami leczenia. – Leczenie o stałym czasie trwania skojarzeniem wenetoklaks-obinutuzumab wydaje się nie niwelować negatywnego wpływu prognostycznego aberracji TP53. – Nie zaleca się stosowania chemioterapii. <u>Pacjenci z mutacją genu IGHV (M-CLL) bez aberracji TP53</u> – Preferowane są ograniczone czasowo opcje leczenia z zastosowaniem nowych leków (wenetoklaks-obinutuzumab, ibrutynib-wenetoklaks); – Chemioterapia, taka jak skojarzenie fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu, należy rozważać wyłącznie u sprawnych i młodszych pacjentów, jeśli terapie celowane nie są dostępne. <u>Pacjenci z brakiem mutacji IGHV (U-CLL) bez aberracji TP53</u> – U pacjentów z U-CLL preferowane są terapie celowane w porównaniu z CHT. – Kardi toksyczność jest tzw. efektem klasowym BTK (ang. BTKi class effect), dlatego u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć alternatywne opcje leczenia. – Spośród BTK, akalabrutynib i zanubrutynib wykazują korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z ibrutinibem. <u>Nietolerancja BTKi:</u> U pacjentów, u których BTKis stosowano jako lek z wyboru w pierwszej linii, należy rozważyć przesłanki do zaprzestania stosowania BTKis. W przypadku toksyczności można rozważyć zmniejszenie dawki lub leczenie alternatywnym, bardziej selektywnym inhibitorem BTK. W przypadku progresji choroby konieczne jest zastosowanie innego podejścia terapeutycznego, takiego jak schemat: wenetoklaks+rytuksymab. Poziom dowodów i siła zaleceń: nie dotyczy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Lymphoma Research Foundation 2024 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów	Konsensus zaleceń z warsztatów Lymphoma Research Foundation dotyczące wyboru i sekwencji leczenia w CLL lub SLL <u>Zalecane opcje terapeutyczne pierwszej linii – pacjenci z CLL/SLL</u> W przypadku początkowego leczenia CLL/SLL odradza się stosowanie tradycyjnych środków chemioterapii, takich jak fludarabina, cyklofosfamid, bendamustyna i chlorambucyl. W przypadku początkowego leczenia CLL/SLL zaleca się zastosowanie leków celowanych, takich jak wenetoklaks-obinutuzumab, akalabrutynib ± obinutuzumab lub zanubrutynib. <u>Wybór BTKi w CLL / SLL</u> W przypadku stosowania cBTKi w przewlekłej białaczce limfocytowej CLL/SLL zaleca się stosowanie cBTKi drugiej generacji (akalabrutynib lub zanubrutynib) zamiast ibrutynibu. Autorzy wytycznych nie wskazują jednoznacznie akalabrutynibu ani zanubrutynibu jako preferowanego cBTKi drugiej generacji. Wybór ten może zostać podjęty indywidualnie na podstawie analizy chorób współistniejących pacjenta oraz profili bezpieczeństwa akalabrutynibu i zanubrutynibu. <u>Wybór terapii pierwszej linii</u> W przypadku pacjentów, u których stosuje się jednocześnie warfarynę lub podwójną terapię przeciwplatekową, którzy przeszli poważne krwawienie (i są narażeni na ryzyko dalszego krwawienia) lub którzy mają historię zaburzeń rytmu komór (i są narażeni na ryzyko dalszych zaburzeń rytmu komór), zdecydowanie zaleca się stosowanie skojarzenia wenetoklaks-obinutuzumab zamiast cBTKi. Autorzy wytycznych zaznaczają, że pomimo że jednocześnie stosowanie leków przeciwzakrzepowych innych niż warfaryna lub pojedynczej terapii przeciwplatekowej, a także występowanie migotania przedsionków w wywiadzie wpływają na wybór leczenia skojarzeniem Ven-O, cBTKi drugiej generacji (akalabrutynib lub zanubrutynib) pozostają rozsądną opcją. Uwzględniając czynniki ryzyka molekularnego, największy wpływ na wybór leczenia ma del(17p) lub mutacja TP53 (TP53M), która skłania do wyboru leczenia cBTKi drugiej generacji (akalabrutynib lub zanubrutynib). Biorąc pod uwagę brak bezpośredniego porównania cBTKi i skojarzenia Ven-O w tej populacji oraz uwzględniając inne czynniki, w tym preferencje pacjentów, Ven-O pozostaje rozsądną opcją dla pacjentów z CLL/SLL z del(17p)/TP53M. <u>Nietolerancja BTKi</u> W przypadku pacjentów, którzy przerywają stosowanie cBTKi z powodu nietolerancji i wymagają dalszego leczenia CLL/SLL, można rozważyć zastosowanie alternatywnego cBTKi drugiej generacji (akalabrutynib lub zanubrutynib), chyba że przyczyną nietolerancji był stan zagrażający życiu lub narządom. Poziom dowodów i siła zaleceń: nie dotyczy

BTKi - inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase inhibitor); CLL - przewlekła białaczka limfocytowa; ESMO – European Society for Medical Oncology; FDA - Food and Drug Administration; MRD - choroba resztkowa; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; SLL – chłoniak z małych limfocytów; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
- ibrutynib - akalabrutynib - skojarzenie: wenetoklaks + obinutuzumab - skojarzenie: wenetoklaks + ibrutynib	TAK	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów uprzednio nieleczonych z CLL, w tym SLL leczenie powinno być prowadzone z wykorzystaniem terapii celowanych, w tym inhibitorów BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib) lub inhibitorów BCL-2 (wenetoklaks). Spośród schematów zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej, obecnie u pacjentów uprzednio nieleczonych z CLL, refundacji w Polsce podlegają: ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks z obinutuzumabem, wenetoklaks z ibrutynibem oraz zanubrutynib (subpopulacja UNFIT). Również zgodnie z danymi NFZ terapie celowane, tj. ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks z obinutuzumabem oraz wenetoklaks z ibrutynibem są stosowane w populacji docelowej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce. Wobec powyższego ww. terapie będą stanowiły komparatory dla zanubrutynibu w populacji docelowej. Pozostałe wymieniane przez wytyczne schematy terapeutyczne oparte na terapiach celowanych, np. terapia trójkowa wenetoklaks z akalabrutynibem i obinutuzumabem nie podlegają w Polsce finansowaniu ze środków publicznych a zatem nie będą stanowić komparatora dla zanubrutynibu. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że zastosowanie chemoimmunoterapii (w tym schematu FCR, terapii skojarzonej bendamustyna z rytuksymabem lub chlorambucylu z obinutuzumabem) ze względu na niższą skutecznością i większą toksyczność znajduje uzasadnienie tylko w przypadku braku dostępu lub przeciwwskazań do	Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta oraz uwzględnia wszystkie opcje leczenia refundowane w Polsce dla części wnioskowanej zmiany w PL, tj. rozszerzeniu o populację FIT. Ekspert ankietowany przez AOTMiT prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak wskazał, że aktualnie w populacji SLL stosuje się immunochemioterapię, która zdaniem Agencji powinna zostać uwzględniona co najmniej jako dodatkowy komparator dla populacji SLL. Szczegółowy

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
		terapii celowanych. Dodatkowo niektóre wytyczne praktyki klinicznej wskazują na możliwość zastosowania leczenia innymi schematami, o niższej lub niepotwierdzonej skuteczności, w tym chemioterapię jednoskładnikową (chlorambucyl, cyklofosfamid), monoterapię przeciwciałami anti-CD20 lub schematami opartymi o kortykosterydy. Przy czym dotyczy to wyłącznie pacjentów w złym stanie ogólnym, u których nie można zastosować bardziej skutecznych form terapii. Przeprowadzona analiza aktualnej praktyki klinicznej wykazała jednak, że zastosowanie powyższych terapii w warunkach codziennej praktyki klinicznej w Polsce jest marginalne i ogranicza się do sytuacji w których nie jest możliwe zastosowanie terapii celowanych. Oznacza to, iż schematy chemioimmunoterapii, chemioterapii i inne nie będą stanowiły komparatora dla zanubrutynibu w populacji docelowej.	komentarz zamieszczono pod tabelą.

Ekspert ankietowany przez AOTMiT, prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak jako inne terapie stosowane w populacji CLL wskazał:

- ibrutynib w monoterapii (aktualnie u 5% pacjentów, po pozytywnej decyzji refundacyjnej u 2% pacjentów),
- akalabrutynib w monoterapii (aktualnie u 10% pacjentów, po pozytywnej decyzji refundacyjnej dalej 10% pacjentów),
- zanubrutynib w monoterapii (aktualnie u 10% pacjentów, po pozytywnej decyzji refundacyjnej 15%),
- obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucilem (aktualnie u 5% pacjentów, po pozytywnej decyzji refundacyjnej u 3% pacjentów)
- ibrutynib w skojarzeniu z wentoklaksem (aktualnie u 20% pacjentów, po pozytywnej decyzji refundacyjnej dalej u 20% pacjentów) – zdaniem eksperta jest to terapia najskuteczniejsza,
- wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (aktualnie u 45% pacjentów, po pozytywnej decyzji refundacyjnej dalej u 45% pacjentów),
- immunochemioterapia (BR) (aktualnie u 10 % pacjentów, po pozytywnej decyzji refundacyjnej u 5% pacjentów).

Ponadto, zdaniem eksperta akalabrutynib w monoterapii oraz zanubrutynib w monoterapii są lekami równoważnymi, a ich zastosowanie w monoterapii będzie ograniczone do chorych z del17p/mut p53 oraz pozostałych (starszych lub z licznymi chorobami towarzyszącymi).

W przypadku populacji SLL prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak jako inne stosowane terapie wskazał na:

- ibrutynib w monoterapii (aktualnie nie stosowany, po rozszerzeniu zapisów PL zrównujących SLL z CLL u 5% pacjentów),
- akalabrutynib w monoterapii (aktualnie nie stosowany, po rozszerzeniu zapisów PL zrównujących SLL z CLL u 10% pacjentów),
- zanubrutynib w monoterapii (aktualnie nie stosowany, po rozszerzeniu zapisów PL zrównujących SLL z CLL u 10% pacjentów),
- ibrutynib w skojarzeniu z wentoklaksem (aktualnie nie stosowany, po rozszerzeniu zapisów PL zrównujących SLL z CLL u 20% pacjentów) – zdaniem eksperta technologia najskuteczniejsza,
- wentoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (aktualnie nie stosowany, po rozszerzeniu zapisów PL zrównujących SLL z CLL u 40% pacjentów),
- immunochemioterapia (BR) (aktualnie stosowana u 100% pacjentów, po rozszerzeniu zapisów PL zrównujących SLL z CLL u 15% pacjentów).

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca odniósł się do kwestii opisanie schematów terapeutycznych zalecanych u pacjentów w I linii leczenia w odniesieniu do populacji CLL/SLL a statusu refundacyjnego wyłącznie do populacji CLL.

Wnioskodawca wskazuje, że status refundacyjny „został 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, (...)”

Ponadto, wnioskodawca wyjaśnił, że „odstępiono 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. 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.”

Należy zaznaczyć, że zarówno SLL jak i CLL przez wytyczne kliniczne traktowane są jako jedna jednostka chorobowa. Niemniej wytyczne kliniczne wskazują immunochemioterapię jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu CLL/SLL. Również ankietowany przez Agencję ekspert prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak wskazał, że aktualnie wszyscy pacjenci w Polsce z rozpoznaniem SLL stosują wyłącznie immunochemioterapię, przy czym należy zaznaczyć, że odsetek pacjentów z SLL jest niewielki.

Zgodnie ze zleceniem i projektem opisu programu lekowego przewiduje się rozszerzenie wskazań objętych refundacją dla zanubrutynibu o chorych:

- c) w 1 linii leczenia zanubrutynibem w monoterapii u pacjentów bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) o subpopulację FIT (usunięcie warunku wystąpienia przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia w 1 linii z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)) oraz rozszerzenie dla całej 1. linii o populację chorych z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL);
- d) w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym inhibitorem BTK w monoterapii w ramach leczenia 1. linii w PL B.79 dodanie możliwości zmiany leczenia na zanubrutynib w monoterapii w ramach PL pod warunkiem, że nie stwierdza się oporności lub cech progresji choroby, a pacjent spełniał pierwotnie kryteria kwalifikacji do leczenia zanubrutynibem w ramach leczenia 1. linii

Biorąc pod uwagę powyższe Analitycy Agencji zgadzają się z wnioskodawcą w zakresie nieuwzględnienia immunochemioterapii jako komparatora w 1 linii dla leczenia zanubrutynibem w monoterapii w subpopulacji FIT CLL, jednakże w przypadku SLL immunochemioterapia powinna zostać uwzględniona jako co najmniej komparator dodatkowy.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib) stosowanego w monoterapii w porównaniu do przyjętych komparatorów u dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) spełniających kryteria do proponowanego PL.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – przeszukanie dla wnioskowanej interwencji (przeszukanie 1)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośli, uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL)</i>	- Pacjenci poniżej 18 r. ż. - Populacja mieszana, bez wyodrębnionych wyników w podgrupie dla CLL/SLL uprzednio nieleczonych	Wnioskodawca uwzględnił w PICO szerszą populację niż wnioskowana. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 4.1.1.2. niniejszej AWA
Interwencja	<i>Zanubrutynib (ZAN) w monoterapii (dawkowanie zgodne z ChPL)</i>	Inna niż zdefiniowana	–
Komparatory	- Ibrutynib w monoterapii (IBR) - Akalabrutynib w monoterapii (AKA) - Wentoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN + OBI) - Wentoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem (VEN + IBR) <i>(dawkowanie zgodne z ChPL oraz programem lekowym B.79.)</i>	Inne niż zdefiniowane	Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.3
Punkty końcowe	- Przeżycie wolne od progresji (PFS) - Przeżycie całkowite (OS) - Odpowiedź na leczenie (ORR) - Jakość życia, - Bezpieczeństwo	Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników	-
Typ badań	- badania randomizowane (RCT) – dopuszczano możliwość włączania dodatkowych kohort z badań randomizowanych, opisywanych jako badanie jednoramienne, - badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) – włączano prace umożliwiające bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami - przeglądy systematyczne	inne niż przeglądy systematyczne opracowania wtórne (np. prace poglądowe, analizy zbiorcze, komentarze i wywiady)	–
Inne kryteria	badania w języku angielskim lub polskim	badania lub opracowania wtórne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	

Z uwagi na fakt, że przegląd literatury wykorzystany do porównania pośredniego [REDAKTOWANE] został przeprowadzony [REDAKTOWANE] a także na brak udokumentowanego przeszukania systematycznego dla jednego ze zidentyfikowanych komparatorów (VEN+IBR), wnioskodawca przeprowadził dodatkowo dwa uzupełniające wyszukiwania, tj.:

- obejmujące okres [REDAKTOWANE] do 25 sierpnia 2025 r. ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych w populacji docelowej dla IBR, AKA oraz VEN+OBI (przeszukanie 2),

- obejmujące okres do 24 sierpnia 2025 r. ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych w populacji docelowej dla VEN+IBR (przeszukanie 3).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia (schemat PICO) zdefiniowane dla dodatkowych przeglądów systematycznych znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 18-19.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego przedstawionego przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library, a także w rejestrach badań klinicznych. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 25.08.2025 r.

Porównanie bezpośrednie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do analizy głównej wnioskodawcy włączono nw. badania:

- 1 badanie RCT – *SEQUOIA*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN w porównaniu z BEND+RTX w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (kohorta 1), w kohorcie 2 oceniano ZAN w monoterapii u pacjentów bez del17p, w kohorcie 3 oceniano ZAN +VEN u pacjentów z del17p i/lub mutacją genu TP53 (26 publikacji);
- 1 badanie RWD – *Luo 2025*, jednoramienne dla ZAN obejmujące uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL/SLL (2 publikacje).

Porównanie pośrednie

[Redacted text block]

Metoda jakościowa

[Redacted text block]

RCT:

- *FLAIR* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa IBR w monoterapii u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL/SLL (2 publikacje)⁶;
- *GAIA/CLL13* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa VEN + OBI u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL (5 publikacji).

⁶W badaniu FLAIR oceniano także skuteczność i bezpieczeństwo VEN + IBR, jednak z uwagi na niezgodny z zarejestrowanym sposobem dawkowania ramię to zostało wykluczone z dalszej analizy.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 8 opracowań wtórnych, w tym przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim () (9 publikacji), które włączył do analizy klinicznej.

Dodatkowo wnioskodawca, w ramach uzupełnień na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił wyniki dla:

- dwóch opracowań wtórnych:
 - *Munir 2025a*, opisujące porównanie pośrednie z dostosowaniem pomiędzy ZAN a VEN+OBI,
 - *Munir 2025b*, opisujące porównanie pośrednie z dostosowaniem między ZAN a VEN+IBR,
- badania retrospektywnego (*Krackeler 2025*), którego celem była analiza rzeczywistych wzorców leczenia oraz czynników klinicznych i praktycznych ze zmianą terapii IBR na ZAN u pacjentów z CLL/SLL w praktyce klinicznej w USA,

opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 17.10.2025 r. W wyniku wyszukiwania własnego nie zidentyfikowano żadnych innych publikacji spełniających kryteria włączenia niż te przedstawione przez wnioskodawcę.

W ramach niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia charakterystyki włączonych do analizy przeglądów systematycznych oraz badania *Krackeler 2025*. Szczegółowa charakterystyka ww. publikacji znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7, tab. 58, str. 91-95 oraz w dokumencie „Uzupełnienie analiz” w rozdz. 2.2. (str. 9-11) i 2.3. (str. 11-20).

W tabelach poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę włączonych do analizy badań: *SEQUOIA* i *Luo 2025* dotyczących stosowania ZAN u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL/SLL oraz skrótową charakterystykę badań włączonych do porównania pośredniego (), a także badań RCT dla komparatorów nieuwzględnionych w porównaniu pośrednim ().

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka badania *SEQUOIA* oraz *Luo 2025* dla ZAN włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i ich definicje
SEQUOIA (publikacja główna: Tam 2022, NCT03336333, Pozostałe: Brown 2020, Brown 2023, CSR 2022, Ghia 2022, Ghia 2023, Greil 2022, Kahl 2022, Munir 2022, Munir 2023, Na 2023, Ramakishnan 2023, Robak 2022, Shadman 2024, shadman 2025, Shadman 2025a, Tam 2019, Tam 2021, Tam 2021a, Tam 2025, Tam 2025a <u>Źródło finansowania</u> BeiGene	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy, prowadzone metodą otwartej próby. Typ randomizacji: sekwencyjna, permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na wiek, stopień zaawansowania klinicznego w skali Binet, status mutacyjnyIGHV oraz region geograficzny Hipoteza: <i>superiority</i> Kohorta 1 -> pacjenci bez del17p: • <i>Interwencja:</i> ZAN w dawce 160 mg doustnie 2 razy na dobę, dopuszczano modyfikacje dawkowania w przypadku zdarzeń niepożądanych (dawkowanie jednodawkowe we wszystkich ramionach) • <i>Komparator:</i> BEND+RTX w dawce 90 mg/m² p.c., dożylnie, w dniach 1-2 każdego cyklu oraz RTX w dawce 375 mg/m² p.c. dzień przed lub w dniu rozpoczęcia pierwszego cyklu oraz 500 mg/m² p.c. w dniu 1. każdego kolejnego cyklu, dopuszczano modyfikacje dawkowania w przypadku zdarzeń niepożądanych Kohorta 2 -> pacjenci z del17p: • ZAN w dawce 160 mg doustnie 2 razy na dobę, dopuszczano modyfikacje dawkowania w przypadku zdarzeń niepożądanych Kohorta 3*-> pacjenci z del17p i/lub mutacją genu TP53	Liczebność populacji: <u>Kohorta 1 (n=479)</u> Grupa ZAN: 241 pacjentów Grupa BEND+RTX: 238 pacjentów <u>Kohorta 2:</u> 111 pacjentów Odsetek mężczyzn: 61-71% Mediana wieku pacjentów: 70 lat (dotyczy obu kohort) Liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie**: <u>Kohorta 1</u> Grupa ZAN: 34 pacjentów Grupa BEND+RTX: 238 pacjentów <u>Kohorta 2:</u> 18 pacjentów Kryteria włączenia (wybrane): • brak kwalifikacji do leczenia FCR, definiowany jako wiek ≥65 lat lub ≥18 lat z chorobami współistniejącymi z obecnością co najmniej jednego dodatkowego czynnika spośród: CIRS>6, klirens kreatyniny <70mL/min, ciężka infekcja (wymagająca hospitalizacji i/lub dożylnej antybiotykoterapii) lub nawracające infekcje (≥3 infekcje wymagające co najmniej doustnej	Pierwszorzędowe: • przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC, <i>independent review committee</i>); Drugorzędowe: • PFS w ocenie badacza, • odpowiedź na leczenie (ORR) zdefiniowanych na podstawie cech demograficznych i klinicznych, • czas trwania odpowiedzi (DoR), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia, • bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i ich definicje
	• ZAN + VEN Leczenie ZAN kontynuowano do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, natomiast BEND+RTX kontynuowano łącznie przez 6 cykli. W przypadku potwierdzonej centralnie progresji u pacjentów z grupy BEND+RTX (ocena progresji przez niezależną komisję oraz spełnienie wymagań dla oceny bezpieczeństwa i parametrów laboratoryjnych), protokół badania dopuszczał zmianę leczenia na leczenie ZAN (cross-over). Mediana okresu obserwacji: Kohorta 1 <i>Analiza I główna, data odcięcia 7 maja 2021 r.:</i> - mediana dla skuteczności: 26,2 mies - mediana dla bezpieczeństwa: 26,4 mies. dla ZAN i 25,9 mies. dla BEND+RTX <i>Analiza II, data odcięcia 7 marca 2022 r.</i> - mediana okresu obserwacji: 33,5 mies. <i>Analiza III, data odcięcia 31 października 2022 r.</i> - mediana okresu obserwacji: 43,7 mies. <i>Analiza IV, data odcięcia 30 kwietnia 2024 r.</i> - mediana okresu obserwacji: 61,2 mies. Kohorta 2 <i>Analiza I, data odcięcia 19 kwietnia 2019 r.</i> - mediana okresu obserwacji: 7,0 mies <i>Analiza II, data odcięcia 15 kwietnia 2020 r.</i> - mediana okresu obserwacji: 18,2 mies. <i>Analiza III główna, data odcięcia 7 maja 2021 r.:</i> - mediana dla skuteczności: 30,5 mies. - mediana dla bezpieczeństwa: 30,0 mies <i>Analiza IV, data odcięcia 31 października 2022 r.</i> - mediana okresu obserwacji: 47,9 mies. <i>Analiza V, data odcięcia 30 kwietnia 2024 r.</i> - mediana okresu obserwacji: 65,8 mies. Metoda analizy wyników: - Analizę skuteczności w kohorcie 1 prowadzono w populacji ITT, która obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast w kohorcie 2 w populacji PP (<i>per protocol analysis set</i>); - Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (dotyczy wszystkich kohort)	antybiotykoterapii) w ciągu ostatnich 2 lat; - potwierdzone rozpoznanie anty-CD20-pozytywnej CLL/SLL w oparciu o kryteria iwCLL; - co najmniej jedna zmiana mierzalna w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego; - obecność co najmniej jednego wskazania do leczenia PBL wg iwCLL; - stan sprawności ogólnej wg ECOG ≤ 2; - odpowiednie funkcjonowanie wątroby, nerek i układu krwiotwórczego; - spodziewane przeżycie ≥ 6 mies.; - stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w określonym protokołem czasie trwania przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym. Kryteria wykluczenia (wybrane): - uprzednie leczenie systemowe CLL/SLL (inne niż jeden przerwany schemat leczenia, trwający krócej niż 2 tyg. na >4 tyg. przed randomizacją); - konieczność ciągłego leczenia kortykosteroidami; - białaczka prolimfocytowa lub transformacja Richtera w wywiadzie lub podejrzewana; - klinicznie istotna choroba układu krążenia; - nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat; - ciężkie skazy krwotoczne w wywiadzie - udar mózgu lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; - ciężka lub wyniszczająca choroba płuc; - zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez białaczkę/chłoniaka; - ciąża lub karmienie piersią. Odsetek pacjentów ze statusem ECOG 0-1: 87-94%	
Luo 2025 <u>Źródło finansowania</u> Programy rządowe: National Key R&D Program of China (2023YFC2508900), the Innovation Program of Shanghai Science	Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN w monoterapii u pacjentów uprzednio nieleczonych lub opornych/nawrotowych z CLL/SLL w Chinach. Interwencje: ZAN w monoterapii (brak danych o dawkowaniu) Okres obserwacji:	Liczebność populacji: 138 pacjentów, w tym w I linii 90 pacjentów Odsetek mężczyzn: 92% (67 pacjentów) Mediana wieku pacjentów: brak danych	Skuteczność: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz odpowiedź na leczenie (ORR) oceniane wg iwCLL 2018 Bezpieczeństwo: ocenianie wg klasyfikacji iwCLL 2018 dla toksyczności

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i ich definicje
oraz Technology Committee (23141903000) and the Innovative Research Team of High-level Local Universities in Shanghai	Analiza główna (data odcięcia: 15.09.2024 r.) Mediana [95%CI]: 36,8 mies [34,5; 39,1]	Kryteria włączenia: - pacjenci z CLL/SLL leczeni ZAN przez co najmniej 3 miesiące; - spełnienie kryteriów rozpoczęcia leczenia wg iwCLL 2018 (nie dotyczy pacjentów, którzy przeszli z leczenia IBR na ZAN) Kryteria wykluczenia: brak danych Utrata z badania: - ogółem 31/138 (22%) - zdarzenia niepożądane: 15/138 (11%) - progresja choroby: 15/138 (11%) - inne 1/138 (1%) Odsetek pacjentów ze statusem ECOG 0-1: brak danych	hematologicznej NCI-CTCAE wersja 5.0
<i>*Z uwagi na przedmiot wniosku, tj. zastosowanie zanubrutynibu w monoterapii w ramach niniejszej AWA nie uwzględniono wyników dla kohorty 3.</i> <i>**dane z publikacji Tam 2022</i> Skróty: ANC – bezwzględna liczba neutrocytów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>), BEND+RTX – schemat bendamustyna, rytuksymab, CIRS – ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>), CLL – przewlekła białaczka limfocytowa, DoR – czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>), ECOG – skala sprawności ECOG, skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , FCR – schemat fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, IRC – niezależna komisja oceniająca (ang. <i>independent review committee</i>), iwCLL – kryteria odpowiedzi na leczenie wg <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> , ITT – populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>), ORR – odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>), OS – przeżycie całkowite (ang. <i>overall response</i>), p.c. – powierzchnia ciała, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>), SLL – chłoniak z małych limfocytów B (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>), ZAN - zanubrutynib			

Tabela 10. Skrótowa charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do porównania pośredniego ()

Komparator	Publikacja	Charakterystyka
Akalabrutynib (AKA)		
Ibrutynib (IBR)		

Komparator	Publikacja	Charakterystyka
Wenetoklaks + obinutuzumab (VEN+OBI)		
Wenetoklaks + ibrutynib (VEN+IBR)		
Skróty: AKA – akalabrutynib, ECOG – skala sprawności wg ECOG, CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic lymphocytic leukemia</i>), DFS – przeżycie wolne od choroby, FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, FIT – pacjenci z CLL/SLL kwalifikujący się do leczenia FCR, IBR – ibrutynib, iwCLL – kryteria odpowiedzi na leczenie wg <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>, OBI – obinutuzumab, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>), SLL – chłoniak z małych limfocytów B (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>), UNFIT – pacjenci z CLL/SLL niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR, VEN – wenetoklaks		

Szczegółowy opis powyższych badań znajduje się w aneksie do AKL wnioskodawcy (rozdz. A.3.2, str. 155-161).

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań dla komparatorów nieuwzględnionych w porównaniu pośrednim ()

Komparator	Publikacja	Charakterystyka
Wenetoklaks + obinutuzumab (VEN+OBI)	<i>GAIA/CLL13</i>	Metodyka badania: wieloośrodkowe, randomizowane badanie 3 fazy, bez zaślepienia Typ randomizacji: Randomizacja 1:1:1:1 ze stratyfikacją za pomocą interaktywnego systemu głosowej i internetowej odpowiedzi wg wieku i stopnia Binet Hipoteza: <i>superiority</i> Zastosowane leczenie: VEN w dawce 400 mg doustnie raz dziennie przez 10 cykli 28-dniowych, po 5-tyg. fazie zwiększania dawki rozpoczynającej się w dniu 22 cyklu 1 i trwającej do końca cyklu 2. OBI podawany dożylnie w dawce 100 mg w dniu 1, 900 mg w dniu 2, a następnie 1000 mg w dniu 8 i 15 cyklu 1. W dniu 1 kolejnych pięciu cykli OBI był podawany w dawce 1000 mg Populacja: uprzednio nieleczeni pacjenci z CLL bez aberracji TP53 wymagający leczenia wg iwCLL, FIT Liczebność populacji: 926 pacjentów Pierwszorzędowy punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz niewykrywalna choroba resztkowa (uMRD)
Ibrutynib (IBR)	<i>FLAIR</i>	Metodyka badania: wieloośrodkowe, randomizowane badanie 3 fazy, bez zaślepienia Typ randomizacji: Rejestracja do badania przez upoważniony personel badawczy, z wykorzystaniem centralnego, całodobowego systemu telefonicznego CTRU (Clinical Trials Research Unit). Randomizacja następowała po potwierdzeniu przez laboratorium odpowiedniego fenotypu oraz statusu nieprawidłowości genu TP53, co decydowało o przypisaniu pacjenta do jednej z dwóch ścieżek: standardowego ryzyka lub genetycznie wysokiego ryzyka. Pacjenci bez nieprawidłowości TP53 byli losowo przypisywani w proporcji 1:1:1 do jednej z trzech grup terapeutycznych: FCR, I lub I+V. Uczestnicy z nieprawidłowościami TP53 (delecja i/lub mutacja) byli przypisywani 1:1 do grup I lub I+V. Proces randomizacji opierał się na algorytmie minimalizacji z elementem losowości, który uwzględnia określone cechy uczestników, takie jak stadium choroby (Binet), wiek, płeć, ośrodek badawczy (dla ścieżki standardowej) lub poziom nieprawidłowości TP53 (dla ścieżki wysokiego ryzyka). W przypadku niedostępności systemu minimalizacji, stosowany był zapasowy system oparty na papierowych listach i blokach permutacyjnych, z uwzględnieniem jednego czynnika stratyfikacyjnego: stadium Binet (dla ścieżki standardowej) lub poziom TP53 (dla ścieżki wysokiego ryzyka). Hipoteza: <i>superiority</i> Zastosowane leczenie: IBR w monoterapii (420 mg raz dziennie) do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności lub zastosowania zasad zakończenia leczenia związanych z MRD (pacjenci otrzymywali leczenie przez dwukrotnie dłuższy czas niż czas do pierwszego wykrycia uMRD we krwi obwodowej) lub przez maksymalnie 6 lat Populacja: uprzednio nieleczeni pacjenci z CLL bez aberracji genu TP53 wymagający leczenia wg iwCLL FIT Liczebność populacji: 786 pacjentów Pierwszorzędowy punkt końcowy: status niewykrywalnej choroby resztkowej (uMRD) w ciągu 2 lat od randomizacji (VEN+IBR vs IBR) oraz przeżycie wolne od progresji (VEN+IBR vs FCR)

Skróty: **CLL** – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *Chronic lymphocytic leukemia*), **DFS** – przeżycie wolne od choroby, **FCR** – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, **FIT** – pacjenci z CLL/SLL kwalifikujący się do leczenia FCR, **IBR** – ibrutynib, **iwCLL** – kryteria odpowiedzi na leczenie wg *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*, **OBI** – obinutuzumab, **PFS** – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), **SLL** – chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*), **uMRD** – niewykrywalna choroba resztkowa, **UNFIT** – pacjenci z CLL/SLL niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR, **VEN** – wenetoklaks

Szczegółowy opis powyższych badań znajduje się w aneksie do AKL wnioskodawcy (rozdz. A.4., str. 200-205).

W poniższych tabelach zaprezentowano kryteria oceny odpowiedzi na leczenie zdefiniowane przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL), opis kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L służących do oceny jakości życia w badaniach oraz charakterystykę kwestionariusza wykorzystanego w ocenie obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (CIRS).

Tabela 12. Kategorie odpowiedzi na leczenie według International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) (Źródło: AWA Brukinsa 2023, OT.423.1.15.2023)

Odpowiedź na leczenie	Rodzaj odpowiedzi na leczenie
Całkowita odpowiedź (CR, ang. complete response)	Spełnienie wszystkich kryteriów po co najmniej 2 miesiącach od zakończenia leczenia: - liczba limfocytów we krwi obwodowej $<4 \times 10^9 / l$ - brak istotnej limfadenopatii (np. węzłów chłonnych $>15 \text{ mm}$) w badaniu palpacyjnym lub TK - brak hepatomegalii lub splenomegalii w badaniu palpacyjnym lub TK - brak objawów podmiotowych (objawów B) - liczba neutrofilów $>1,5 \times 10^9 / l$ i płytek krwi $>100 \times 10^9 / l$, bez konieczności podania czynników wzrostu oraz stężenie hemoglobiny $>11,0 \text{ g/dl}$ bez konieczności przetoczenia krwi lub podania erytropoetyny - biopsja szpiku potwierdzająca prawidłową ilość i rodzaj komórek krwiotwórczych, z $<30\%$ odsetkiem dojrzewających limfocytów oraz brak grudek limfatycznych.
Częściowa odpowiedź (PR, ang. partial response)	Spełnienie przynajmniej 1 kryterium przez okres co najmniej 2 miesięcy: - redukcja liczby limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia - redukcja limfadenopatii w badaniu palpacyjnym lub TK, zdefiniowana jako: (I) $\geq 50\%$ zmniejszenie łącznego rozmiaru nie więcej niż 6 węzłów chłonnych lub średnicy największego węzła (lub węzłów) chłonnego przed rozpoczęciem leczenia oraz (II) brak powiększenia jakiegokolwiek węzła chłonnego i brak nowych powiększonych węzłów chłonnych (powiększenie małych węzłów chłonnych $<2 \text{ cm}$ o $<25\%$ jest uznawane za nieznaczące) - zmniejszenie powiększenia śledziony lub wątroby o $\geq 50\%$ w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia w badaniu palpacyjnym lub TK - oraz spełnienie przynajmniej 1 z kryteriów: liczba neutrofilów $>1,5 \times 10^9 / l$ lub płytek krwi $>100 \times 10^9 / l$, bez konieczności podania czynników wzrostu, stężenie hemoglobiny $>11,0 \text{ g/dl}$ (lub zwiększenie o 50% w porównaniu do wartości wyjściowej), bez konieczności przetoczenia krwi lub podania erytropoetyny
Stabilna choroba (SD, ang. stable disease)	brak spełnienia kryteriów całkowitej lub częściowej odpowiedzi, lub progresji choroby
Progresja choroby (PD, ang. progressive disease)	Spełnienie przynajmniej 1 kryterium w trakcie lub po zakończeniu leczenia: - wystąpienie limfadenopatii - zwiększenie rozrostu śledziony lub wątroby o $\geq 50\%$ lub wystąpienie de novo splenomegalii lub hepatomegalii - zwiększenie liczby limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$, z liczbą limfocytów typu B wynoszącą $\geq 5000/\mu l$ - przekształcenie białaczki w nowotwór bardziej agresywny (np. zespół Richtera), w razie możliwości potwierdzone biopsją węzłów chłonnych - wystąpienie cytopenii związanej z CLL po zakończeniu leczenia, zdefiniowanej jako: zmniejszenie stężenia hemoglobiny o $>2 \text{ g/dl}$ lub do $<10 \text{ g/dl}$ lub zmniejszenie liczby płytek krwi $<100 \times 10^9 / l$ (o $>50\%$) odnotowane co najmniej 3 miesiące po zakończeniu terapii, w przypadku naciekania komórek nowotworowych potwierdzonego w wyniku biopsji szpiku kostnego (wystąpienie cytopenii w trakcie leczenia nie jest uznane za progresję choroby, ale za działanie niepożądane stosowanych leków)
Skróty: CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>), CR – całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>), PD – progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>), SD – stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>), TK – tomografia komputerowa	

Tabela 13. Charakterystyka kwestionariuszy dot. oceny jakości życia (Źródło: AWA Brukinsa 2023, OT.423.1.15.2023)

Kwestionariusz	Opis	Kierunek zmian
EORTC-QLQ-C30	Celem kwestionariusza jest pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia pacjentów. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalają ocenić jakość życia pacjentów pod względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). W większości pytań (pytania 1–28) stosuje się 4-stopniową skalę Likerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których stosuje się skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7).	Zakres skali: 0-100 pkt., gdzie wyższa wartość oznacza większe nasilenie badanej cechy Istotna klinicznie zmiana to poprawa o ≥ 10 punktów.

Kwestionariusz	Opis	Kierunek zmian
EQ-5D-5L	EQ-5D jest kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność; samoobsługa; zwykłe, codzienne czynności; ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, ocenianych w przypadku EQ-5D-5L za pomocą 5-stopniowej skali „brak problemów” (poziom 1), „niewielkie problemy” (poziom 2), „umiarkowane problemy” (poziom 3), „poważne problemy” (poziom 4) i „ekstremalne problemy” (poziom 5). EQ VAS to skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
CIRS (ang. Cumulative Illness Rating Scale)	Ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi. Obecnie najbardziej rozpowszechniona jest skala CIRS (cumulative illness rating scale), z użyciem której ciężkość chorób współistniejących dotyczących poszczególnych układów i narządów ocenia się w skali od 0 do 4. Ocenie podlegają kolejno serce, ciśnienie tętnicze, układ naczyniowy, układ oddechowy, uszy/nos/gardło, górna część przewodu pokarmowego, dolna część przewodu pokarmowego, wątroba, nerki, układ moczowo-płciowy, układ mięśniowo-szkieletowy, układ narządów dokrewnych/metabolizm, układ nerwowy oraz zaburzenia psychiczne.	Zero punktów oznacza brak jakiegokolwiek dysfunkcji, natomiast 4 punkty przyznaje się w przypadku upośledzenia funkcji bardzo ciężkiego stopnia, wymagającego natychmiastowego leczenia.
Skróty: CIRS – ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (ang. Cumulative Illness Rating Scale), EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0</i>), EQ-5D-5L – kwestionariusz oceny jakości życia		

4.1.1.2. Ocena badań

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do analizy za pomocą odpowiednich skal.

Porównanie bezpośrednie

Badanie *SEQUOIA* oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (RoB2) służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Badanie *SEQUOIA* jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym metodą otwartej próby. W ocenie ryzyka błędu systematycznego uznano je za obarczone pewnymi zastrzeżeniami w domenie odstępstw od stosowanych interwencji, co wiązało się z dużą nierównowagą w zakresie stosowanych kointerwencji pomiędzy ramionami w kohorcie 1. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy. Szczegółowa ocena znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 146-148.

Badanie *Luo 2025* zostało ocenione przez wnioskodawcę przy pomocy skali NICE. Badanie *Luo 2025* jest wieloośrodkowym, jednoramiennym, retrospektywnym badaniem klinicznym. Jakość metodologiczną tego badania w skali NICE oceniono jako umiarkowaną (6 punktów). Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy. Szczegółowa ocena znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 151.

Badanie *Krackeler 2025* zostało ocenione przez wnioskodawcę przy pomocy skali NICE. Badanie *Krackeler 2025* jest retrospektywnym badaniem klinicznym, którego jakość metodologiczną oceniono na 4 pkt w skali NICE. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy. Szczegółowa ocena znajduje się w dokumencie „Uzupełnienie analiz” na str.10.

Porównanie pośrednie () i metoda jakościowa

Ocenę badań randomizowanych dla komparatorów włączonych do porównania pośredniego () oraz badań randomizowanych wykorzystanych do zestawienia jakościowego względem ZAN wnioskodawca ocenił za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (RoB2). Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy. Szczegółowa ocena powyższych badań znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 162-178 oraz 206-211.

Opracowania wtórne

Przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy zostały ocenione za pomocą skali AMSTAR II. Jakość sześciu na osiem włączonych opracowań wtórnych oceniono na krytycznie niską, a dwa na niską. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy. Szczegółowa ocena włączonych opracowań wtórnych, w tym przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim () znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 149-150.

Dodatkowe opracowania wtórne uwzględnione w ramach uzupełnień w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych *Munir 2025a* i *Munir 2025b* nie zostały ocenione przez wnioskodawcę z uwagi na brak informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego poprzedzającego wykonaną analizę.

Komentarz analityków przedstawiono poniżej.

Ograniczenia jakości badań wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 9 AKL Wnioskodawcy):

- Główne badanie kliniczne dla ZAN (SEQUOIA) zostało przeprowadzone w populacji nieco węższej niż populacja wnioskowana, gdyż kryteria kwalifikacji do ww. badania nie uwzględniały chorych z tzw. subpopulacji FIT. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż zgodnie ze stanowiskiem EMA dowody naukowe pochodzące z badania SEQUOIA są wystarczające do uzasadnienia stosowania ZAN w całej populacji pacjentów z CLL/SLL w pierwszej linii leczenia. Co więcej podejście to EMA stosowała także przy rejestracji innych terapii celowanych, np. VEN+OBI, jednocześnie dostępne dowody naukowe pokazują, że efekty terapeutyczne terapii celowanych uzyskane w populacjach FIT i UNFIT są spójne co sprawia, że ekstrapolacja wyników badania SEQUOIA na populację FIT ma silne uzasadnienie merytoryczne. Ponadto istnieją dowody naukowe z rzeczywistej praktyki klinicznej, które wskazują, że ZAN jest skuteczną opcją terapeutyczną o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w całej populacji CLL/SLL w pierwszej linii leczenia niezależnie od statusu UNFIT/FIT.

Komentarz analityków Agencji: W badaniu SEQUOIA nie oceniano wnioskowanej subpopulacji FIT, której dotyczy niniejsza analiza weryfikacyjna, a jedynie populację UNFIT, która jest już objęta refundacją. Ponadto, zdaniem ankietowanego przez Agencję eksperta prof. dr hab. n. med. Wojciecha Jurczaka „kryteria FIT/UNFIT nie decydują do końca o wyborze leczenia. Nieformalnie - monoterapie BTKi a la long powinno się rekomendować pacjentom: 1) z del 17p/mut P53 oraz 2) chorym mocno starszym (takim dla których będzie to jedyne leczenie w życiu) lub starszym chorym z licznymi chorobami towarzyszącymi”.

Należy również wskazać, że w ramach uzupełnień na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił analizę post-hoc badania SEQUOIA (Shadman 2025), której celem było przedstawienie wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa u chorych o charakterystyce wyjściowej zbliżonej do subpopulacji FIT. Spośród 479 pacjentów włączonych do kohorty 1 badania SEQUOIA, 252 z nich spełniło kryteria subpopulacji FIT (w gr ZAN, n=123 pacjentów, w gr BEND+RTX, n=129 pacjentów).

- Główne badanie kliniczne dla ZAN (SEQUOIA) miało charakter otwartej próby, co wynikało z niemożności zastosowania zaślepienia ze względu na odmienne schematy dawkowania oraz sposoby podawania interwencji i komparatora. Niemniej z uwagi na zastosowanie oceny progresji i odpowiedzi na leczenie przez zaślepioną, niezależną komisję, brak zaślepienia prawdopodobnie nie miał istotnego wpływu na uzyskane wyniki skuteczności.
- Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie dla ZAN ma status badania niezakończonego (SEQUOIA), a ze względu na stosunkowo dobre rokowanie (I linia leczenia), dane dla przeżycia całkowitego nie są jeszcze dojrzałe, dlatego wnioskowanie o wpływie terapii na przeżycie całkowitego na obecnym etapie obarczone jest dużą niepewnością. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym analizę OS jest możliwość leczenia ZAN u pacjentów z potwierdzoną progresją po BEND+RTX w badaniu SEQUOIA.

Komentarz analityków Agencji: W czasie okresu obserwacji 61,2 mies. (mediana) w kohorcie 1 oraz 65,8 mies. (mediana) w kohorcie 2, data odcięcia danych 30.04.2024 r. z uwagi na niedojrzałość danych nie osiągnięto mediany OS dla ZAN, dlatego brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności terapii w zakresie przeżycia.

- W przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych ze stwierdzoną obecnością del17p w badaniu SEQUOIA nie zastosowano ramienia kontrolnego, z uwagi na fakt, iż u tych pacjentów chemioimmunoterapia jest przeciwwskazana. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, ze względu na fakt, iż wyniki uzyskane w populacji bez i z del17p były bardzo zbliżone, a liczebność próby pacjentów z del17p była bardzo duża (n = 111) w porównaniu z wcześniejszymi badaniami dla innych terapii celowanych w populacji z uprzednio nieleczoną CLL.
- Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu SEQUOIA, oceniającym skuteczność ZAN, był zastępczy punkt końcowy – PFS. Należy jednak podkreślić, że jest to standardowy punkt końcowy stosowany w badaniach nad terapiami w CLL, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi prowadzenia badań klinicznych w CLL, a także akceptowany przez EMA w przypadku wskazań hematologicznych. Wybór OS jako pierwszorzędnego punktu końcowego byłby w tym przypadku niezasadny z powodów etycznych i praktycznych – wymagałby znacznie większej próby badawczej, wieloletniej obserwacji oraz ograniczenia dostępu do kolejnych linii leczenia, co mogłoby narazić pacjentów na nieuzasadnione ryzyko terapeutyczne.

Komentarz analityków Agencji: Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi oraz opinią ankietowanego eksperta prof. dr hab. n. med. Wojciecha Jurczaka chemioimmunoterapia jest stosowana u pacjentów uprzednio

nieleczonych bez względu na status delekcji 17p (del17p)/mutacji w genie TP53 (mutTP53). Jednakże ekspert wskazał, że jest to niewielki odsetek pacjentów.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- W analizie klinicznej wnioskodawca określił populację docelową jako dorośli, uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) albo chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL). Natomiast zgodnie ze zleceniem i projektem opisu programu lekowego przewiduje się rozszerzenie wskazań objętych refundacją dla zanubrutynibu o chorych:
 - w 1 linii leczenia zanubrutynibem w monoterapii u pacjentów bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) o populację chorych z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) oraz o subpopulację FIT (usunięcie warunku wystąpienia przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia w 1 linii z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab));
 - w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym inhibitorem BTK w monoterapii w ramach leczenia 1. linii w PL B.79 dodanie możliwości zmiany leczenia na zanubrutynib w monoterapii w ramach PL pod warunkiem, że nie stwierdza się oporności lub cech progresji choroby, a pacjent spełniał pierwotnie kryteria kwalifikacji do leczenia zanubrutynibem w ramach leczenia 1. linii.Biorąc pod uwagę powyższe populacja określona w ramach analizy klinicznej jest szersza niż wnioskowana i obejmuje również pacjentów, u których lek Brukinsa jest już obecnie finansowana.
- Badanie rejestracyjne SEQUOIA porównuje ZAN z refundowanym w populacji UNFIT komparatorem, tj. BEND+RTX (wg eksperta prof. Jurczaka stosowany w populacji CLL u 10% pacjentów, a w populacji SLL u 100% pacjentów). Ponadto, w badaniu SEQUOIA w kohorcie 1 (chorzy del17p-) w gr. ZAN było tylko 8% chorych (tj. 20/241 pacjentów) z potwierdzonym SLL, a w kohorcie 2 (chorzy del17p+) było tylko 10% chorych (tj. 11/111 pacjentów) z potwierdzonym SLL, pozostali pacjenci mieli potwierdzone CLL.
- W badaniu RWD Luo 2025 brak jest oddzielnych wyników w zakresie bezpieczeństwa dla populacji uprzednio nieleczonej, nie określono również pierwszorzędowego punktu końcowego, nie podano dawkowania dla ZAN, odsetek mężczyzn wynosił 92%, a badanie przeprowadzone było w populacji azjatyckiej (Chiny). Ponadto, wyniki dla ZAN dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych zostały przedstawione jedynie w formie graficznej. Wnioskodawca przedstawił dane dotyczące skuteczności dla ZAN w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych poprzez odczytanie z wykresu. Dodatkowo, w badaniu Luo 2025 nie podano informacji czy pacjenci mieli potwierdzone SLL lub CLL.
- W porównaniu pośrednim metodą jakościową większość wyników dla porównywanych interwencji została odczytana przez wnioskodawcę z krzywych Kaplana-Meiera, co wpływa na wiarygodność wyników.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 9 AKL Wnioskodawcy):

- Przeprowadzony przegląd systematyczny wykazał, że w badaniu rejestracyjnym ZAN porównywano z opcją terapeutyczną obecnie niestosowaną w warunkach polskich, tj. z BEND+RTX. Z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich ([redacted] oraz metodą jakościową) ze zdefiniowanymi komparatorami, które cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie.
- W czasie ekstrakcji napotymano na nieznaczne rozbieżności w odniesieniu do raportowanych danych pomiędzy różnymi źródłami. W przypadku braku możliwości wyjaśnienia przyczyn rozbieżności pomiędzy publikacją główną a raportami – prezentowano obie wartości.

Komentarz analityków Agencji: Główne ograniczenia dotyczące przeprowadzonego porównania pośredniego [redacted] przedstawiono w punktach poniżej.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących ZAN z wybranymi komparatorami (tj. AKA, IBR, VEN+OBI oraz VEN+IBR) w subpopulacji pacjentów FIT.
- W badaniach dla komparatorów wykorzystanych do porównania pośredniego [redacted] oraz metodą jakościową włączono głównie badania RCT, które obejmowały populację UNFIT. Jedynie dwa badania RCT, badanie FLAIR dla IBR oraz badanie CAPTIVATE dla VEN+IBR obejmowały populację FIT. Ponadto, badania dla komparatorów wykorzystane w porównaniu pośrednim [redacted] oraz metodą jakościową w większości dotyczą pacjentów z rozpoznaniem CLL. Tylko w dwóch badaniach RESONATE-2 dla IBR oraz CAPTIVATE dla VEN+IBR byli pacjenci z rozpoznaniem SLL, jednak

stanowili oni niewielki odsetek pacjentów (w badaniu RESONATE-2 było 10% pacjentów z SLL, w badaniu CAPTIVATE było 4% pacjentów z SLL).

- Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego ZAN vs VEN+IBR oraz ZAN vs VEN+OBI [REDAKTOWANO]. Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa dla ZAN i IBR metodą jakościową na podstawie badania SEQUOIA oraz FLAIR.

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszej AWA przedstawiono wyniki dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa:

- z badania SEQUOIA oceniającego porównanie ZAN z BEND+RTX u pacjentów bez del 17p (kohorta 1) oraz ZAN w monoterapii u pacjentów z del17p (kohorta 2),
- z porównania pośredniego [REDAKTOWANO] dla porównania ZAN z AKA, VEN+OBI oraz IBR
- z zestawienia jakościowego dla porównania ZAN z IBR i VEN+OBI w subpopulacji FIT.

Dodatkowo, [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] w rozdz. 4.2.3. niniejszej AWA przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z opracowań wtórnych *Munir 2025a* (ZAN vs VEN+OBI) oraz *Munir 2025b* (VEN+IBR), które opisują porównanie pośrednie z dostosowaniem między ZAN vs VEN+OBI oraz ZAN vs VEN+IBR. Wyniki dotyczące skuteczności oraz szczegółowy opis ww. opracowań wtórnych znajdują się w dokumencie „Uzupełnienie analiz” rozdz. 2.3. przesłanym przez wnioskodawcę w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

W ramach niniejszej analizy zaprezentowano dane dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA oraz URPL przedstawione zostały w rozdz. 8.2. AKL Wnioskodawcy (str. 103-104).

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie

Badanie SEQUOIA

Badanie SEQUOIA porównywało skuteczność ZAN z komparatorem, który nie jest powszechnie stosowany w Polsce, tj. BEND+RTX (W I. linii refundowany w populacji chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową C.91, w przypadku 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; . Należy również zaznaczyć, że badanie SEQUOIA obejmowało populację UNFIT, tj. populację węższą niż wnioskowana (FIT), a także, iż w badaniu tym pacjenci z potwierdzonym SLL stanowili 8% (tj. 20/241 pacjentów) populacji ocenianej w kohorcie 1 w gr. ZAN oraz 10% (tj. 11/111 pacjentów) populacji ocenianej w kohorcie 2 dla ZAN.

Poniżej przedstawiono wyniki dla ocenianych punktów końcowych (PFS, ORR, OS i jakości życia).

❖ Przeżycie wolne od progresji (PFS)*Pacjenci bez del17p*

W populacji bez del17p stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów stosujących ZAN vs BEND+RTX. W przypadku pacjentów z grupy stosującej ZAN mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast w grupie BEND+RTX wynosiła 44,1 mies. (w ocenie badacza i bez dostosowania do Covid-19, HR=0,29 [95%CI: 0,21; 0,40], p<0,0001).

Odsetki przeżyć wolnych od progresji w 54. i 60. mies. obserwacji były wyższe dla ZAN vs BEND+RTX. Odsetek PFS w 54. mies. obserwacji dla ZAN wynosił 80% bez dostosowania do Covid-19 oraz 83,2% z dostosowaniem do Covid-19 natomiast dla BEND+RTX wynosił odpowiednio 45% i 45,2%. Odsetek PFS w 60 mies. obserwacji dla ZAN wynosił 75,8% bez dostosowania do Covid-19 i 78,7% z dostosowaniem do Covid-19 vs dla BEND+RTX wynosił odpowiednio 40,1% oraz 40,6%.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji.

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN		BEND+RTX		Porównanie	p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Ocena badacza (IA)							
PFS	Analiza IV / 30.04.2024	241	NR [bd]	238	44,1 [38,4; 55,6] ^b	0,29 [0,21; 0,40] ^b	<0,0001
					bd ^c	0,25 [0,17; 0,35] ^c	bd
<u>Skróty:</u> BEND+RTX – bendamustyna+rytuksymab, bd – brak danych, NE – nie do oszacowania, NR – nie osiągnięto, PFS – przeżycie wolne od progresji, ZAN - zanubrutynib							
^a wartości raportowane przez autorów badania;							
^b bez dostosowania COVID-19;							
^c z dostosowaniem COVID-19;							

Tabela 15. Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN	BEND+RTX	p
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	
Ocena badacza (IA)					
PFS	Analiza IV / 30.04.2024	54	80 [74; 85] ^b	45 [38; 51] ^b	bd
			83,2 [78; 88] ^c	45,2 [38; 52] ^c	bd
		60	75,8 [69; 81] ^b	40,1 [33; 47] ^b	bd
			78,7 [72; 84] ^c	40,6 [33; 48] ^c	bd
Skróty: BEND+RTX – bendamustyna+rytuksymab, bd – brak danych, OB – okres obserwacji, PFS – przeżycie wolne od progresji, ZAN - zanubrutynib					
^a wartości estymowane					
^b bez dostosowania do COVID-19					
^c z dostosowaniem do COVID-19					

Pacjenci z del17p

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla ZAN nie została osiągnięta w żadnej ocenianej populacji niezależnie od obecności del17p.

Pozostałe wyniki dla odsetków przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji z del17p były porównywalne do tych uzyskanych w populacji bez del17p.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w zakresie mediany oraz odsetków dla najdłuższych okresów obserwacji.

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN			
		Del17p+		Del17p-	
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]
Ocena badacza (IA)					
PFS	Analiza V / 30.04.2024	110	NR [bd]	241	NR [bd]
Skróty: NE – nie do oszacowania, NR – nie osiągnięto, PFS – przeżycie wolne od progresji, ZAN - zanubrutynib					

Tabela 17. Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN	
			Del17p+	Del17p-
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
Ocena badacza (IA)				
PFS	Analiza V / 30.04.2024	60	72,2 [62,4; 79,8] ^b	75,8 [69; 81] ^b
			73,0 [63,3; 80,6] ^c	78,7 [72; 84] ^c
<u>Skróty:</u> OB – okres obserwacji, PFS – przeżycie wolne od progresji, ZAN - zanubrutynib				
^a wartości estymowane				
^b bez dostosowania do COVID-19				
^c z dostosowaniem do COVID-19				

❖ Odpowiedź na leczenie (ORR)

Pacjenci bez del17p

W populacji pacjentów bez del17p, odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) był istotnie statystycznie wyższy w grupie ZAN vs BEND+RTX, RR=1,10 [95%CI: 1,05; 1,16]; NNT= 12 [95%CI: 8; 23].

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) nie została osiągnięta w grupie ZAN, natomiast dla BEND+RTX wynosiła 30,6 mies. zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza.

Szczegółowe wyniki w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) i czasu do odpowiedzi na leczenie (TTR) dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Ocena badacza (IA)						
ORR	Analiza IV / 30.04.2024	235/241 (98)	211/238 (89)	1,10 [1,05; 1,16]	NNT = 12 [8; 23]	bd
CR+CRi		50/241 (21)	56/238 (24)	0,88 [0,63; 1,23]	-0,03 [-0,10; 0,05]	bd
Skróty: BEND+RTX – bendamustyna+rytuksymab, bd – brak danych, CR – odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>), CRi – całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. <i>complete response with incomplete hematopoietic recovery</i>), NNT – liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaný efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Treat</i>), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>), RD – różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>), RR – ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>), ZAN – zanubrutynib						
^a wartości raportowane przez autorów badania						

Tabela 19. Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN		BEND+RTX		Porównanie	p
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]	
Ocena badacza (IA)							
TTR	Analiza I / 07.05.2021						
DoR	Analiza I / 07.05.2021	235	NR [NE; NE]	211	30,6 [26,2; NE]	bd	bd
Ocena niezależnej komisji (IRC)							
TTR	Analiza I / 07.05.2021						
DoR	Analiza I / 07.05.2021	228	NR [NE; NE]	203	30,6 [25,5; NE]	bd	bd

Skróty: **BEND+RTX** – bendamustyna+rytuksymab, **DoR** – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*), **HR** – hazard względny (ang. *hazard ratio*), **TTR** – czas do odpowiedzi (ang. *time to response*), **ZAN** – zanubrutynib

*Mediana (zakres)

^a dla ORR z uwzględnieniem częściowej odpowiedzi z limfocytozą

^b dla ORR bez uwzględniania częściowej odpowiedzi z limfocytozą

Tabela 20. Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN	BEND+RTX	p
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	
Ocena badacza (IA)					
DoR					
Ocena niezależnej komisji (IRC)					
DoR					
Skróty: BEND+RTX – bendamustyna+rytuksymab, DoR – czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>), OB – okres obserwacji, ZAN – zanubrutynib					
^a wartości estymowane					

Pacjenci z del17p

Wyniki dla odpowiedzi na leczenie w populacji z del17p były porównywalne do tych uzyskanych w populacji bez del17p. Zastosowanie ZAN u pacjentów z del17p pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 97% z nich (tj. 107/110 pacjentów), a u pacjentów bez del17p u 98% (tj. 235/241 pacjentów).

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniósł ok 3 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) nie została osiągnięta (zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza). 30-mies. szacowane odsetki utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wynosiły oraz 88,1% w ocenie niezależnej komisji.

Szczegółowe wyniki w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) i czasu do odpowiedzi na leczenie (TTR) dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN	
		Del17p+	Del17p-
		n/N (%)	n/N (%)
Ocena badacza (IA)			
ORR	Analiza V / 30.04.2024	107/ 110 (97)	235/241 (98)
CR+CRi		20/110 (18)	50/241 (21)
nPR		3/110 (3)	-
PR		84/110 (76)	-
PR-L		0/110 (0)	-
SD		2/110 (2)	-
PD		1/110 (1)	-
Skróty: CRi – całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej, nPR – częściowa odpowiedź z obecnością guzków limfoidalnych w szpiku kostnym, PR-L – częściowa odpowiedź z limfocytozą, SD – choroba stabilna, PD – progresja choroby, ZAN - zanubrutynib			

Tabela 22. Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN			
		Del17p+		Del17p-	
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]
Ocena badacza (IA)					
DoR	Analiza III / 07.05.2021	106	NR [NE; NE]	235	NR [NE; NE]
TTR	Analiza III / 07.05.2021	103 ^a	2,8 (1,9–16,5)*	235	2,9 (2,0–8,7)* ^a
		99 ^b	2,9 (1,9–16,5)*	231	5,5 (2,0–22,5)* ^b
Ocena niezależnej komisji (IRC)					
DoR	Analiza III / 07.05.2021	99	NR [NE; NE]	228	NR [NE; NE]
TTR	Analiza III / 07.05.2021	99 ^a	2,9 (1,9–19,4)*	228	
		97 ^b	2,9 (1,9–13,9)*	225	
Skróty: DoR – czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>), NE – nie do oszacowania, NR – nie osiągnięto, TTR – czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>), ZAN – zanubrutynib					
*Mediana (zakres)					
^a dla ORR z uwzględnieniem częściowej odpowiedzi z limfocytozą					
^b dla ORR bez uwzględniania częściowej odpowiedzi z limfocytozą					

Tabela 23. Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN	
			Del17p+	Del17p-
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
Ocena badacza (IA)				
DoR	Analiza II / 19.04.2020	12	92,8 [85,4; 96,5]	-
		18	84,0 [67,5; 92,6]	-

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN	
			Del17p+	Del17p-
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
Ocena niezależnej komisji (IRC)				
DoR	Analiza III / 07.05.2021	12	94,9 [88,1; 97,8]	
		18	93,8 [86,8; 97,2]	
		24	91,6 [83,9; 95,7]	
		30	88,1 [78.5; 93,6]	
		36	NE [NE; NE]	
Skróty: DoR – czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>), OB – okres obserwacji, ZAN – zanubrutynib				
^a wartości estymowane				

❖ Przeżycie całkowite (OS)*Pacjenci bez del17p*

W populacji pacjentów bez del17p nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy grupą ZAN vs grupą BEND+RTX. Mediana OS nie została osiągnięta żadnej z porównywanych grup (ZAN vs BEND+RTX). Szacowane odsetki przeżyć były zbliżone w obu grupach.

Szczegółowe wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz odsetków przeżycia całkowitego dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 24. Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN		BEND+RTX		Porównanie	p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
OS	Analiza IV / 30.04.2024	241	NR [bd]	238	NR [bd]	0,89 [0,55; 1,43] ^b	0,3090
						0,73 [0,43; 1,24] ^c	bd
<u>Skróty:</u> bd – brak danych, BEND+RTX – bendamustyna+rytuksymab, HR – hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>), NR – nie osiągnięto, OS – przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>), ZAN – zanubrutynib							
^a wartości raportowane przez autorów badania							
^b bez dostosowania do COVID-19							
^c z dostosowaniem do COVID-19							

Tabela 25. Odsetek przeżyć całkowitych w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN	BEND+RTX	p
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	
OS	Analiza IV / 30.04.2024	54	88 [83; 91] ^b	86 [91; 90] ^b	bd
			91,3 [87; 94] ^c	87,8 [83; 92] ^c	bd
		60	85,8 [81; 90] ^b	85,0 [80; 89] ^b	bd
			89,4 [84; 93] ^c	86,8 [81; 91] ^c	bd
Skróty: bd – brak danych, BEND+RTX – bendamustyna+rytuksymab, OB – okres obserwacji, OS – przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>), ZAN – zanubrutynib					
^a wartości estymowane					
^b bez dostosowania do COVID-19					
^c z dostosowaniem do COVID-19					

Pacjenci z del17p

W populacji pacjentów z del17p oraz bez del17p mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta.

Oszacowane 5-letnie odsetki przeżyć całkowitych wynosiły ok. 85 % bez dostosowania do Covid-19 zarówno w populacji z del17p jak i bez del17p, natomiast w przypadku dostosowania do Covid-19 odsetki OS wynosiły odpowiednio 87% u pacjentów z del17p oraz 89,4% u pacjentów bez del17p.

Szczegółowe wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz odsetków przeżycia całkowitego dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 26. Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN			
		Del17p+		Del17p-	
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]
OS	Analiza V / 30.04.2024	110	NR [bd]	241	NR [bd]

Skróty: **bd** - brak danych, **NR** – nie osiągnięto, **OS** – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), **ZAN** – zanubrutynib

Tabela 27. Odsetek przeżyć całkowitych w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN	
			Del17p+	Del17p-
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
OS	Analiza V / 30.04.2024	60	85,1 [76,9; 90,6] ^b	85,8 [81; 90] ^b
			87,0 [79,0; 92,1] ^c	89,4 [84; 93] ^c

Skróty: **OB** – okres obserwacji, **OS** – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), **ZAN** – zanubrutynib

^a wartości estymowane

^b bez dostosowania do COVID-19

^c z dostosowaniem do COVID-19

❖ Jakość życia

Pacjenci bez del17p

W populacji pacjentów bez del17p odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów stosujących ZAN vs BEND+RTX. W 24. tyg. obserwacji IS poprawę jakości życia na korzyść ZAN odnotowano w domenie GHS dotyczącej ogólnej jakości życia związanej z leczeniem, jak również w domenie funkcjonowania fizycznego oraz w odniesieniu do utraty apetytu, biegunek, zmęczenia, nudności i wymiotów.

W przypadku własnej oceny stanu zdrowia w oparciu o skalę wzrokowo-analogową kwestionariusza EQ-5D, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ZAN vs BEND+RTX.

Szczegółowe wyniki w zakresie jakości życia w populacji pacjentów bez del17p w najdłuższym okresie obserwacji znajdują się w tabelach poniżej.

Tabela 28. Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji uprzednio nieleczzonej bez del17p w badaniu SEQUOIA

Domena	OB (tydz.)	N	ZAN	N	BEND+RTX	Porównanie	p
			LSM [95% CI]		LSM [95%CI]	MD [95% CI]	
Ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia (GHS, <i>global health status</i>)							
GHS	24	194	4,8 [1,6; 8,0]	166	-0,2 [-3,6; 3,3]	4,9 [0,9; 9,0]	0,0169
Domeny czynnościowe (<i>functional domains</i>)							
Funkcjonowanie emocjonalne	24	193	5,2 [2,4; 8,0]	165	3,9 [0,9; 6,9]	1,3 [-2,2; 4,8]	0,4576
Funkcjonowanie fizyczne	24	192	3,5 [1,1; 5,9]	167	-0,3 [-2,8; 2,2]	3,8 [0,8; 6,7]	0,0121
Pełnienie ról społecznych	24	194	2,1 [-1,9; 6,1]	167	-2,7 [-6,9; 1,5]	4,8 [-0,2; 9,7]	0,0612

Skróty: **BEND+RTX** – bendamustyna+rytuksymab, **LSM** - średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*), **MD** – średnia różnica (ang. *mean difference*), **OB** – okres obserwacji, **ZAN** – zanubrutynib
SEQUOIA data odcięcia danych: 7.05.2021 r.

Wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 mieszczą się przedziale 0-100 punktów. Im wyższy wynik w domenach funkcjonalnych oraz ogólnej jakości życia, tym lepsza jakość życia. Im wyższy wynik na skalach objawowych tym gorsza jakość życia.

Domena	OB (tyg.)	N	ZAN	N	BEND+RTX	Porównanie	p
			Średnia (SD)		Średnia (SD)	MD [95% CI] ^a	
Własna ocena zdrowia (skala wzrokowo-analogowa)	24	bd	79,5 (16,6)	bd	76,3 (16,9)	3,3 [bd]	bd

Skróty: **BEND+RTX** – bendamustyna+rytuksymab, **MD** – średnia różnica (ang. *mean difference*), **OB** – okres obserwacji, **ZAN** – zanubrutynib

SEQUOIA data odcięcia danych: 7.05.2021 r.

W odniesieniu do własnej oceny zdrowia wyniki mieszczą się w przedziale 0–100 punktów, gdzie 100 oznacza najlepszą jakość życia.

^a obliczenia własne wnioskodawcy

Wyniki jakości życia dla pacjentów bez del17p nie zostały jeszcze opublikowane.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Date	Time	Location	Activity	Weather	
				Temperature	Conditions
10/26/2023	08:00	Marathon	Run	65°F	Sunny
10/27/2023	07:30	Marathon	Run	68°F	Partly Cloudy
10/28/2023	08:00	Marathon	Run	70°F	Sunny
10/29/2023	07:45	Marathon	Run	72°F	Clear
10/30/2023	08:15	Marathon	Run	75°F	Sunny
10/31/2023	08:00	Marathon	Run	78°F	Partly Cloudy
11/01/2023	07:30	Marathon	Run	80°F	Sunny
11/02/2023	08:00	Marathon	Run	82°F	Clear
11/03/2023	07:45	Marathon	Run	85°F	Sunny
11/04/2023	08:15	Marathon	Run	88°F	Partly Cloudy
11/05/2023	08:00	Marathon	Run	90°F	Sunny
11/06/2023	07:30	Marathon	Run	92°F	Clear
11/07/2023	08:00	Marathon	Run	95°F	Sunny
11/08/2023	07:45	Marathon	Run	98°F	Partly Cloudy
11/09/2023	08:15	Marathon	Run	100°F	Sunny
11/10/2023	08:00	Marathon	Run	102°F	Clear
11/11/2023	07:30	Marathon	Run	105°F	Sunny
11/12/2023	08:00	Marathon	Run	108°F	Partly Cloudy
11/13/2023	07:45	Marathon	Run	110°F	Sunny
11/14/2023	08:15	Marathon	Run	112°F	Clear
11/15/2023	08:00	Marathon	Run	115°F	Sunny
11/16/2023	07:30	Marathon	Run	118°F	Partly Cloudy
11/17/2023	08:00	Marathon	Run	120°F	Sunny
11/18/2023	07:45	Marathon	Run	122°F	Clear
11/19/2023	08:15	Marathon	Run	125°F	Sunny
11/20/2023	08:00	Marathon	Run	128°F	Partly Cloudy
11/21/2023	07:30	Marathon	Run	130°F	Sunny
11/22/2023	08:00	Marathon	Run	132°F	Clear
11/23/2023	07:45	Marathon	Run	135°F	Sunny
11/24/2023	08:15	Marathon	Run	138°F	Partly Cloudy
11/25/2023	08:00	Marathon	Run	140°F	Sunny
11/26/2023	07:30	Marathon	Run	142°F	Clear
11/27/2023	08:00	Marathon	Run	145°F	Sunny
11/28/2023	07:45	Marathon	Run	148°F	Partly Cloudy
11/29/2023	08:15	Marathon	Run	150°F	Sunny
11/30/2023	08:00	Marathon	Run	152°F	Clear
12/01/2023	07:30	Marathon	Run	155°F	Sunny
12/02/2023	08:00	Marathon	Run	158°F	Partly Cloudy
12/03/2023	07:45	Marathon	Run	160°F	Sunny
12/04/2023	08:15	Marathon	Run	162°F	Clear
12/05/2023	08:00	Marathon	Run	165°F	Sunny
12/06/2023	07:30	Marathon	Run	168°F	Partly Cloudy
12/07/2023	08:00	Marathon	Run	170°F	Sunny
12/08/2023	07:45	Marathon	Run	172°F	Clear
12/09/2023	08:15	Marathon	Run	175°F	Sunny
12/10/2023	08:00	Marathon	Run	178°F	Partly Cloudy
12/11/2023	07:30	Marathon	Run	180°F	Sunny
12/12/2023	08:00	Marathon	Run	182°F	Clear
12/13/2023	07:45	Marathon	Run	185°F	Sunny
12/14/2023	08:15	Marathon	Run	188°F	Partly Cloudy
12/15/2023	08:00	Marathon	Run	190°F	Sunny
12/16/2023	07:30	Marathon	Run	192°F	Clear
12/17/2023	08:00	Marathon	Run	195°F	Sunny
12/18/2023	07:45	Marathon	Run	198°F	Partly Cloudy
12/19/2023	08:15	Marathon	Run	200°F	Sunny
12/20/2023	08:00	Marathon	Run	202°F	Clear
12/21/2023	07:30	Marathon	Run	205°F	Sunny
12/22/2023	08:00	Marathon	Run	208°F	Partly Cloudy
12/23/2023	07:45	Marathon	Run	210°F	Sunny
12/24/2023	08:15	Marathon	Run	212°F	Clear
12/25/2023	08:00	Marathon	Run	215°F	Sunny
12/26/2023	07:30	Marathon	Run	218°F	Partly Cloudy
12/27/2023	08:00	Marathon	Run	220°F	Sunny
12/28/2023	07:45	Marathon	Run	222°F	Clear
12/29/2023	08:15	Marathon	Run	225°F	Sunny
12/30/2023	08:00	Marathon	Run	228°F	Partly Cloudy
12/31/2023	07:30	Marathon	Run	230°F	Sunny

Region	Country	City	Year	Population (millions)		GDP (billions USD)	
				2010	2020	2010	2020
North America	USA	New York	2010	19.2	20.1	1.5	1.8
			2020	19.7	20.6	1.6	1.9
Europe	Germany	Berlin	2010	8.2	8.3	0.4	0.5
			2020	8.3	8.4	0.4	0.5
	France	Paris	2010	6.5	6.6	0.3	0.4
			2020	6.6	6.7	0.3	0.4
Asia	China	Shanghai	2010	22.0	24.2	1.8	2.5
			2020	22.5	24.7	1.9	2.6

❖ *Przeżycie całkowite (OS)*

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN (badanie *SEQUOIA*, populacja UNFIT) vs:

- AKA (badanie *ELEVATE-TN*, populacja UNFIT);
- IBR (badanie *FLAIR*, populacja FIT; badanie *RESONATE-2*, populacja UNFIT);
- VEN+IBR (badanie *GLOW*, populacja UNFIT; badanie *CAPTIVATE*, populacja FIT);

Natomiast w przypadku porównania ZAN (badanie *SEQUOIA*, populacja UNFIT) vs VEN+OBI (badanie *CLL14*, populacja UNFIT) odnotowano numeryczną przewagę ZAN nad VEN+OBI w populacji del17p+ w zakresie OS w 54., 60. i 72. mies. obserwacji (różnica $\geq 15\%$).

Szczegółowe wyniki w zakresie przeżycia całkowitego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zestawienie jakościowe ZAN vs AKA, ZAN vs IBR, ZAN vs VEN+OBI oraz ZAN vs VEN+IBR

Porównanie			Mediana OS, mies. [95%CI]	%OS 36 mies., [95%CI]	%OS 48 mies., [95%CI]	%OS 54 mies., [95%CI]	%OS 60 mies., [95%CI]	%OS 72 mies., [95%CI]
ZAN vs AKA	ZAN	(SEQUOIA) Del17p-	NR [bd]		89,1 [bd] ^{a*}	88 [83; 91] ^a	85,8 [81; 90] ^a	85,6 [bd] ^{a*}

Porównanie			Mediana OS, mies. [95%CI]	%OS 36 mies., [95%CI]	%OS 48 mies., [95%CI]	%OS 54 mies., [95%CI]	%OS 60 mies., [95%CI]	%OS 72 mies., [95%CI]
								
				94,4 [bd] ^{*b}	91,6 [bd] ^{*b}	91,3 [87; 94] ^b	89,4 [84; 93] ^b	89,3 [bd] ^{*b}
		(SEQUOIA) Del17p+	NR [bd]		88,2 [bd] ^{*a}	85,1 [bd] ^{*a}	85,1 [76,9; 90,6] ^a	82,6 [bd] ^{*a}
				92,6 [bd] ^{*b}	88,3 [bd] ^{*b}	87,0 [bd] ^{*b}	87,0 [79,0; 92,1] ^b	84,2 [bd] ^{*b}
	AKA	ELEVATE-TN	NR [bd]	92 [bd] [*]	88,9 [bd] [*]	86,2 [bd] [*]	85,8 [bd] [*]	75,5 [68,1; 81,4]
ZAN vs IBR	ZAN	(SEQUOIA) Del17p-	NR [bd]		89,1 [bd] ^{***a}	88 [83; 91] ^a	85,8 [81; 90] ^a	85,6 [bd] ^{***a}
				94,4 [bd] ^{***b}	91,6 [bd] ^{***b}	91,3 [87; 94] ^b	89,4 [84; 93] ^b	89,3 [bd] ^{***b}
	IBR	FLAIR	NR [bd]	94,2 [91,3; 97,0]	92,1 [88,7; 95,4]	90,9 [bd] ^{**}	90,5 [86,8; 94,2]	88,3 [83,5; 93,0]
		RESONATE-2	NR [bd]	94,2 [91,3; 97,0]	92,1 [88,7; 95,4]	83,8 [bd] ^{***d}	83 [bd]	77,8 [bd] ^{***d}
		ALLIANCE	NE [NE; NE]	89,0 [bd] ^{**}	80,5 [bd] ^{**}	bd	bd	bd
ZAN vs VEN+OBI	ZAN	(SEQUOIA) Del17p-	NR [bd]		89,1 [bd] ^{*a}	88 [83; 91] ^a	85,8 [81; 90] ^a	85,6 [bd] ^{***a}
				94,4 [bd] ^{***b}	91,6 [bd] ^{***b}	91,3 [87; 94] ^b	89,4 [84; 93] ^b	89,3 [bd] ^{***b}
		(SEQUOIA) Del17p+	NR [bd]		88,2 [bd] ^{*a}	85,1 [bd] ^{*a}	85,1 [76,9; 90,6] ^a	82,6 [bd] ^{*a}
				92,6 [bd] ^{*b}	88,3 [bd] ^{*b}	87,0 [bd] ^{*b}	87,0 [79,0; 92,1] ^b	84,2 [bd] ^{*b}
	VEN+OBI	GAIA	NR [bd]	96,3 [bd] ^f	95,1 [91,9; 98,3] ^h	95,1 [bd] ^{***}	95,1 [bd] ^{***}	95,1 [bd] ^{***g}
		(CLL14) Del17p-	NR [bd]	91,8 [bd] ^{***f}	88,9 [bd] ^{***}	87,4 [bd] ^{***}	81,9 [bd]	81,5 [bd] ^{***}
(CLL14) Del17p+		NR [bd]	80,5 [bd] ^{***f}	72,1 [bd] ^{***}	64,2 [bd] ^{***}	60,0 [bd]	60,0 [bd] ^{***}	
ZAN vs VEN+IBR	ZAN	(SEQUOIA) Del17p-	NR [bd]		89,1 [bd] ^{^a}	88 [83; 91] ^a	85,8 [81; 90] ^a	85,6 [bd] ^{^a}
				94,4 [bd] ^{^b}	91,6 [bd] ^{^b}	91,3 [87; 94] ^b	89,4 [84; 93] ^b	89,3 [bd] ^{^b}
		(SEQUOIA) Del17p+	NR [bd]		88,2 [bd] ^{^a}	85,1 [bd] ^{^a}	85,1 [76,9; 90,6] ^a	82,6 [bd] ^{^a}
				92,6 [bd] ^{^b}	88,3 [bd] ^{^b}	87,0 [bd] ^{^b}	87,0 [79,0; 92,1] ^b	84,2 [bd] ^{^b}

Porównanie			Mediana OS, mies. [95%CI]	%OS 36 mies., [95%CI]	%OS 48 mies., [95%CI]	%OS 54 mies., [95%CI]	%OS 60 mies., [95%CI]	%OS 72 mies., [95%CI]
	VEN+IBR	CAPTIVATE	NR [bd]	98 [94; 99]	98 [94; 99]	97 [93; 99]	96 [91; 98]	bd
		(GLOW) Del17p-	NR [bd]	88,9 [bd] ^a	84,8 [bd] ^a	85,4 [bd] ^j	bd	bd

Skróty: **bd** – brak danych, **NE** – nie do oszacowania

Pogrubioną czcionką oznaczono różnicę między porównywanymi interwencjami ≥ 15 pp.

* odczytane z krzywej Kaplana-Meiera ; Mediany okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: *SEQUOIA* del17p-: 61,2 mies. (zakres: 0-78,0), del17p+: 65,8 mies. (zakres 5-75), *ELEVATE-TN*: 74,5 mies. (zakres: bd)

** odczytane z krzywej Kaplana-Meiera, Dla porównania *SEQUOIA* vs *FLAIR* i *RESONATE-2* oraz *ALLIANCE* przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania *SEQUOIA*, ze względu, iż *FLAIR* oraz *RESONATE-2* obejmowały wyłącznie pacjentów bez del17p, natomiast w badaniu *ALLIANCE* del17p w ramieniu leczonym IBR zidentyfikowano jedynie u 5% pacjentów. Mediany okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: *SEQUOIA*: 61,2 mies. (zakres: 0-78,0) dla del17p-, *FLAIR*: 62,2 mies. [IQR 53,8; 71,7], *RESONATE-2*: 60 mies. (zakres: 0,1-66), *ALLIANCE*: 38 mies. (zakres: bd)

*** odczytane z krzywej Kaplana-Meiera, Dla porównania *SEQUOIA* vs *GAIA* przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania *SEQUOIA*, ze względu, iż badanie *GAIA* również obejmowało wyłącznie pacjentów bez del17p. Mediany okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: *SEQUOIA* – 61,2 mies. (zakres: 0-78,0) dla del17p- oraz 65,8 mies. (zakres: 5,0-75,0) dla del17p+, *GAIA* – 50,7 mies. [IQR: 44,6; 57,9], *CLL14* – 76,4 mies. [IQR: 52,5; 80,5],

^a odczytane z krzywej Kaplana-Meiera, Dla porównania *SEQUOIA* vs *GLOW* przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania *SEQUOIA*, ze względu iż w badanie dla komparatorów również obejmowały wyłącznie pacjentów bez del17p; Mediany okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: *SEQUOIA* - del17p-: 61,2 mies. (zakres: 0-78,0), del17p+: 65,8 mies. (zakres 5-75), *CAPTIVATE*– odpowiednio dla punktów końcowych % PFS i OS: 36 mies: bd (okres obserwacji 3 lata), % PFS i OS 48 mies.: 50 mies. (zakres 1-53), % PFS i OS 54 mies.: 56 mies. (zakres: 1-61), %PFS i OS 60 mies.: 61,2 mies.(zakres: 0,8-66,3); *GLOW*: 46 mies. [IQR 43; 47]

^a bez dostosowania do COVID-19

^b z dostosowaniem COVID-19

^c *SEQUOIA*: mediana okresu obserwacji dla del17-: 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6]; del17p+ 30,5 mies. [IQR 27,6–33,1]

^d *RESONATE-2*: mediana okresu obserwacji 82,7 mies. (zakres: 0,1-96,6)

^e *SEQUOIA*: mediana okresu obserwacji 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6]

^f mediana okresu obserwacji odpowiednio: *SEQUOIA* dla del17-: 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6]; del17p+ 30,5 mies. [IQR 27,6–33,1], *GAIA*: 38,8 mies. [IQR: 32,7-46,1], *CLL14*: 39,6 mies. [IQR: 36,8; 43,0]

^g dane odczytane dla 71,2 mies.

^h 97,5% CI

ⁱ mediana okresu obserwacji odpowiednio: *SEQUOIA* – dla del17-: 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6]; del17p+ 30,5 mies. [IQR 27,6–33,1]

^j mediana okresu obserwacji *GLOW*: 55 mies. (zakres: bd)

❖ Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla prawie wszystkich z ocenianych interwencji (tj. dla ZAN, AKA, IBR oraz VEN+IBR). Tylko w jednym badaniu *CLL14* (populacja UNFIT) dla komparatora VEN+OBI osiągnięto medianę PFS zarówno dla pacjentów z del17p- oraz del17p+, która wynosiła odpowiednio 76,6 mies. dla pacjentów z del17p- oraz 51,9 mies. dla pacjentów z del17p+.

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN (badanie *SEQUOIA*, populacja UNFIT) vs:

- AKA (badanie *ELEVATE-TN*, populacja UNFIT);
- IBR (badanie *FLAIR*, populacja FIT; badanie *RESONATE-2*, populacja UNFIT);
- VEN+IBR (badanie *GLOW*, populacja UNFIT; badanie *CAPTIVATE*, populacja FIT);

wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie odsetków przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ciągu 36 mies., 48 mies., 54 mies., 60 mies. oraz 72 mies. obserwacji dla porównywanych terapii.

Niemniej, w przypadku porównania ZAN (badanie *SEQUOIA*, populacja UNFIT) vs IBR (badanie *GLOW*, populacja UNFIT) w zakresie odsetka PFS w 54. mies. obserwacji u pacjentów bez del17p wykazano numeryczną przewagę ($\geq 15\%$) ZAN po dostosowaniu do Covid-19, przy czym przewagi tej nie odnotowano w kolejnym punkcie czasowym, %PFS 54 mies. [95%CI]= 83,2 [78; 88] dla ZAN, %PFS 54 mies. [95%CI]= 65,8 [bd] dla IBR.

Natomiast w przypadku porównania ZAN (badanie *SEQUOIA*, populacja UNFIT) vs VEN+OBI (badanie *CLL14*, populacja UNFIT) odnotowano numeryczną przewagę ZAN nad VEN+OBI w populacji del17p+ w zakresie PFS w 36., 48., 54., 60. i 72. mies. obserwacji (różnica $\geq 15\%$).

Szczegółowe wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zestawienie jakościowe ZAN vs AKA, ZAN vs IBR, ZAN vs VEN+OBI oraz ZAN vs VEN+IBR

Porównanie			Mediana PFS, mies. [95%CI]	%PFS 36 mies., [95%CI]	%PFS 48 mies., [95%CI]	%PFS 54 mies., [95%CI]	%PFS 60 mies., [95%CI]	%PFS 72 mies., [95%CI]
ZAN vs AKA	ZAN	(SEQUOIA) Del17p-	NR [bd]	84,5 [77,8; 89,3] ^{ac}	81,9 [bd] ^{aa}	80 [74; 85] ^a	75,8 [69; 81] ^a	74,2 [bd] ^{aa}
				86,9 [bd] ^{ab}	85,1 [bd] ^{ab}	83,2 [78; 88] ^b	78,7 [72; 84] ^b	77,2 [bd] ^{ab}
		(SEQUOIA) Del17p+	NR [bd]		89,1 [bd] ^{aa}	76,2 [bd] ^{aa}	72,2 [62,4; 79,8] ^a	64,1 [bd] ^{aa}
				83,9 [bd] ^{ab}	91,6 [bd] ^{ab}	76,7 [bd] ^{ab}	73,0 [63,3; 80,6] ^b	65,1 [bd] ^{ab}
	AKA	ELEVATE-TN	NR	84,6 [bd] [*]	79,7 [bd] [*]	76,2 [bd] [*]	72,9 [bd] [*]	61,5 [53,4; 68,7]
ZAN vs IBR	ZAN	(SEQUOIA) Del17p-	NR [bd]	84,5 [77,8; 89,3] ^{ae}	81,9 [bd] ^{***a}	80 [74; 85] ^a	75,8 [69; 81] ^a	74,2 [bd] ^{***a}
				86,9 [bd] ^{***b}	85,1 [bd] ^{ab}	83,2 [78; 88] ^b	78,7 [72; 84] ^b	77,2 [bd] ^{ab}
	IBR	FLAIR	NR [bd]	88,3 [84,4; 92,3]	83,4 [78,8; 88,0]	79,7 [bd] ^{**}	79,0 [73,8; 84,2]	71,6 [64,5; 78,7]
		RESONATE-2	NR [bd]	81,9 [bd] ^{**}	75,5 [bd] ^{**}	75,1 [bd] ^{*d}	70 [bd]	61,5 [bd] ^{***d}
		ALLIANCE	NR [bd]	82,9 [bd] ^{**}	72,3 [bd] ^{**}	bd	bd	bd
ZAN vs VEN+OBI	ZAN	(SEQUOIA) Del17p-	NR [bd]	84,5 [77,8; 89,3] ^{af}	81,9 [bd] ^{****a}	80 [74; 85] ^a	75,8 [69; 81] ^a	74,2 [bd] ^{****a}
				86,9 [bd] ^{****b}	85,1 [bd] ^{****b}	83,2 [78; 88] ^b	78,7 [72; 84] ^b	77,2 [bd] ^{****b}
		(SEQUOIA) Del17p+	NR [bd]		77,6 [bd] ^{****a}	76,2 [bd] ^{****a}	72,2 [62,4; 79,8] ^a	64,1 [bd] ^{****a}
				83,9 [bd] ^{****b}	79,4 [bd] ^{****b}	76,7 [bd] ^{****b}	73,0 [63,3; 80,6] ^b	65,1 [bd] ^{****b}
	VEN+OBI	GAIA	NR [bd]	87,7 [bd] ^f	81,8 [75,8; 87,8]	75,7 [bd] ^{***}	65,7 [bd] ^{***}	56,0 [bd] ^{***g}
		(CLL14) Del17p-	76,6 [bd]	85,8 [bd] ^{***f}	78,2 [bd] ^{***}	71,3 [bd] ^{***}	64,9 [bd] ^{***}	56,9 [bd] ^{***}
		(CLL14) Del17p+	51,9 [bd]	60,3 [bd] ^{***f}	53,9 [bd] ^{***}	45,7 [bd] ^{***}	37,3 [bd] ^{***}	21,6 [bd] ^{***}
ZAN vs VEN+IBR	ZAN	(SEQUOIA) Del17p-	NR [bd]	84,5 [77,8; 89,3] ^{ah}	81,9 [bd] ^{^a}	80 [74; 85] ^a	75,8 [69; 81] ^a	74,2 [bd] ^{^a}
				86,9 [bd] ^{^bh}	85,1 [bd] ^{^b}	83,2 [78; 88] ^b	78,7 [72; 84] ^b	77,2 [bd] ^{^b}
		(SEQUOIA) Del17p+	NR [bd]		77,6 [bd] ^{^a}	76,2 [bd] ^{^a}	72,2 [62,4; 79,8] ^a	64,1 [bd] ^{^a}
				83,9 [bd] ^{^bh}	79,4 [bd] ^{^b}	76,7 [bd] ^{^b}	73,0 [63,3; 80,6] ^b	65,1 [bd] ^{^b}
	VEN+IBR	CAPTIVATE	NR	88 [82; 92]	79 [71; 84]	70 [62; 77]	67 [59; 74]	bd
		(GLOW) Del17p-	NR	77,5 [bd] [^]	70,3 [bd] [^]	65,8 [bd] ⁱ	bd	bd

Skróty: **bd** – brak danych, **NE** – nie do oszacowania

Pogrubioną czcionką oznaczono różnicę między porównywanymi interwencjami ≥ 15 pp.

*odczytane z krzywej Kaplana-Meiera; Mediany okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: SEQUOIA del17p-: 61,2 mies. (zakres: 0-78,0), del17p+: 65,8 mies. (zakres 5-75), ELEVATE-TN: 74,5 mies. (zakres: bd)

**odczytane z krzywej Kaplana-Meiera, Dla porównania SEQUOIA vs FLAIR i RESONATE-2 oraz ALLIANCE przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu, iż FLAIR oraz RESONATE-2 obejmowały wyłącznie pacjentów bez del17p, natomiast w badaniu ALLIANCE del17p w ramieniu leczonym IBR zidentyfikowano jedynie u 5% pacjentów. Mediany okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: SEQUOIA: 61,2 mies. (zakres: 0-78,0) dla del17p-, FLAIR: 62,2 mies. [IQR 53,8; 71,7], RESONATE-2: 60 mies. (zakres: 0,1-66), ALLIANCE: 38 mies. (zakres: bd)

Porównanie	Mediana PFS, mies. [95%CI]	%PFS 36 mies., [95%CI]	%PFS 48 mies., [95%CI]	%PFS 54 mies., [95%CI]	%PFS 60 mies., [95%CI]	%PFS 72 mies., [95%CI]
***odczytane z krzywej Kaplana-Meiera, Dla porównania SEQUOIA vs GAIA przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu iż badanie GAIA również obejmowało wyłącznie pacjentów bez del17p. Mediany okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: SEQUOIA – 61,2 mies. (zakres: 0-78,0) dla del17p- oraz 65,8 mies. (zakres: 5,0-75,0) dla del17p+, GAIA – 50,7 mies. [IQR: 44,6; 57,9], CLL14 – 76,4 mies. [IQR: 52,5; 80,5], ^ odczytane z krzywej Kaplana-Meiera, Dla porównania SEQUOIA vs GLOW przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu iż w badania dla komparatorów również obejmowały wyłącznie pacjentów bez del17p; Mediany okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: SEQUOIA - del17p-: 61,2 mies. (zakres: 0-78,0), del17p+: 65,8 mies. (zakres 5-75), CAPTIVATE– odpowiednio dla punktów końcowych % PFS i OS: 36 mies: bd (okres obserwacji 3 lata), % PFS i OS 48 mies.: 50 mies. (zakres 1-53), % PFS i OS 54 mies.: 56 mies. (zakres: 1-61), %PFS i OS 60 mies.: 61,2 mies.(zakres: 0,8-66,3); GLOW: 46 mies. [IQR 43; 47] ^a bez dostosowania do COVID-19 ^b z dostosowaniem COVID-19 ^c SEQUOIA: mediana okresu obserwacji dla del17-: 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6]; del17p+ 30,5 mies. [IQR 27,6–33,1] ^d RESONATE-2: mediana okresu obserwacji 82,7 mies. (zakres: 0,1-96,6) ^e SEQUOIA: mediana okresu obserwacji 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6] ^f mediana okresu obserwacji odpowiednio: SEQUOIA dla del17-: 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6]; del17p+ 30,5 mies. [IQR 27,6–33,1], GAIA: 38,8 mies. [IQR: 32,7-46,1], CLL14: 39,6 mies. [IQR: 36,8; 43,0] ^g dane odczytane dla 71,2 mies. ^h mediana okresu obserwacji odpowiednio: SEQUOIA – dla del17-: 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6]; del17p+ 30,5 mies. [IQR 27,6–33,1] ^i mediana okresu obserwacji GLOW: 55 mies. (zakres: bd)						

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie

❖ Badanie SEQUOIA

Pacjenci bez del17p

W zakresie zgonów nie wykazano IS różnic między badanymi grupami.

Wyniki najnowszych analiz cząstkowych (data odcięcia 30.04.2024 r.) wskazują, że w grupie ZAN względem BEND+RTX było IS niższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ≥3 stopnia.

Szczegółowa analiza zdarzeń niepożądanych wskazuje, że w grupie ZAN IS częściej odnotowywano siniaczenie, ból stawów, nadciśnienie tętnicze, zawroty głowy, COVID-19. Natomiast zastosowanie BEND+RTX wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń hematologicznych (neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofili), ogólnoustrojowych (gorączka, reakcje związane z wlewem) oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych (nudności).

Większość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) obserwowano z porównywalną częstością w obu grupach, z wyjątkiem zdarzeń krwotocznych (ogółem), których ryzyko było istotnie wyższe w grupie ZAN oraz zdarzeń hematologicznych (anemia, neutropenia, trombocytopenia), częściej raportowanych w ramieniu BEND+RTX. Ryzyko wystąpienia neutropenii ≥3. stopnia było IS niższe w grupie ZAN, natomiast krwawienia ogółem ≥ 3. stopnia IS rzadziej występowały w grupie BEND+RTX.

Szczegółowe wyniki w zakresie bezpieczeństwa dla populacji bez del17p dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiają tabele poniżej. Wyniki dla pozostałych okresów obserwacji znajdują się w rozdz. 6.1.5. AKL wnioskodawcy.

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
AE						
TEAE ogółem	30.04.2024	229/240 (95)	214/227 (94)	1,01 [0,97; 1,06]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
TEAE ≥3. stopnia	30.04.2024	163/240 (68)	189/227 (83)	0,82 [0,73; 0,91]	NNT = 7 [5; 13]	bd
Zaprzestanie terapii	30.04.2024	77/240 (32)	nd	nd	nd	bd

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE	30.04.2024	48/240 (20)	31/227 (14)	1,46 [0,97; 2,21]	0,06 [-0,004; 0,13]	bd
SAE						
SAE ogółem	30.04.2024	137/240 (57)	129/227 (57)	1,004 [0,86; 1,18]	0,003 [-0,09; 0,09]	bd
SAE ≥3. stopnia	30.04.2024	119/240 (50)	116/227 (51)	0,97 [0,81; 1,16]	-0,02 [-0,11; 0,08]	bd
Zgony						
Ogółem	30.04.2024	34/240 (14)	34/227 (15)	0,95 [0,61; 1,47]	-0,01 [-0,07; 0,06]	bd
Z powodu AE	30.04.2024	23/240 (10) ^a	25/227 (11) ^a	0,87 [0,51; 1,49]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd
Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) obejmują zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia, a także po zakończeniu leczenia, bd – brak danych, BEND+RTX – bendamustyna+rytuksymab, NNT - liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Treat</i>), RD – różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>), RR – ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>), TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) obejmują zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia oraz do 30 dni po zakończeniu leczenia w przypadku ZAN oraz do 90 dni dla BEND+RTX lub do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej.; ZAN - zanubrutynib ^a najczęstszą przyczyną zgonów było zapalenie płuc związane z COVID-19, COVID-19 oraz zapalenie płuc						

Tabela 35. Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

TEAE szczegółowe	Data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
TEAE bez względu na stopień nasilenia, występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup						
Anemia	30.04.2024	22/240 (9)	47/227 (21)	0,44 [0,28; 0,71]	NNT = 9 [6; 20]	bd
Biegunka		50/240 (21)	32/227 (14)	1,48 [0,99; 2,22]	0,07 [-0,001; 0,14]	
Ból głowy		29/240 (12)	24/227 (11)	1,14 [0,69; 1,90]	0,02 [-0,04; 0,07]	
Ból pleców		28/240 (12)	19/227 (8)	1,39 [0,80; 2,42]	0,03 [-0,02; 0,09]	
Ból stawów		46/240 (19)	25/227 (11)	1,74 [1,11; 2,73]	NNH = 12 [6; 58]	
Gorączka		27/240 (11)	62/227 (27)	0,41 [0,27; 0,62]	NNT = 7 [5; 12]	
Kaszel		39/240 (16)	24/227 (11)	1,54 [0,96; 2,47]	0,06 [-0,005; 0,12]	
Nadciśnienie tętnicze		47/240 (20)	28/227 (12)	1,59 [1,03; 2,44]	NNH = 13 [7; 153]	
Neutropenia		32/240 (13)	104/227 (46)	0,29 [0,20; 0,41]	NNT = 4 [3; 5]	
Nudności		33/240 (14)	74/227 (33)	0,42 [0,29; 0,61]	NNT = 6 [4; 9]	
Reakcje związane z infuzją		1/240 (<1) ^a	43/227 (19)	0,02 [0,003; 0,16]	NNT = 6 [5; 8]	
Siniaczenie		53/240 (22)	9/227 (4)	5,57 [2,81; 11,03]	NNH = 5 [4; 8]	
Trombocytopenia		14/240 (6)	32/227 (14)	0,41 [0,23; 0,75]	NNT = 13 [8; 36]	
Wymioty		30/240 (13)	34/227 (15)	0,83 [0,53; 1,32]	-0,02 [-0,09; 0,04]	
Wysypka		34/240 (14)	46/227 (20)	0,70 [0,47; 1,05]	-0,06 [-0,13; 0,01]	
Infekcja górnych dróg oddech.		49/240 (20)	31/227 (14)	1,50 [0,99; 2,26]	0,07 [-0,0002; 0,14]	
Zapalenie płuc		33/240 (14)	25/227 (11)	1,25 [0,77; 2,03]	0,03 [-0,03; 0,09]	
Zaparcia		33/240 (14)	44/227 (19)	0,71 [0,47; 1,07]	-0,06 [-0,12; 0,01]	
Zmęczenie		44/240 (18)	40/227 (18)	1,04 [0,71; 1,53]	0,01 [-0,06; 0,08]	
Zmniejszenie liczby neutrofili		8/240 (3)	28/227 (12)	0,27 [0,13; 0,58]	NNT = 12 [8; 25]	
COVID-19		93/240 (39)	28/227 (12)	3,14 [2,15; 4,60]	NNH = 3 [2; 5]	
Infekcja dróg moczowych		30/240 (13)	23/227 (10)	1,23 [0,74; 2,06]	0,02 [-0,03; 0,08]	
Obrzęk obwodowy		26/240 (11)	20/227 (9)	1,23 [0,71; 2,14]	0,02 [-0,03; 0,07]	
Zawroty głowy		26/240 (11)	12/227 (5)	2,05 [1,06; 3,96]	NNH = 18 [9; 152]	

TEAE szczegółowe	Data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
Ból kończyny		26/240 (11)	15/227 (6)	1,64 [0,89; 3,01]	0,04 [-0,01; 0,09]	
Świąd		24/240 (10)	17/227 (8)	1,34 [0,74; 2,42]	0,03 [-0,03; 0,08]	
Niedociśnienie tętnicze		7/240 (3)	23/227 (10)	0,29 [0,13; 0,66]	NNT = 14 [9; 37]	
TEAE ≥ 3 stopnia występujące u ≥1 pacjenta w którejkolwiek z grup						
Anemia	30.04.2024	2/240 (1)	6/227 (3)	0,32 [0,06; 1,55]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
Biegunka		5/240 (2)	4/227 (2)	1,18 [0,32; 4,35]	0,003 [-0,02; 0,03]	
Ból stawów		2/240 (1)	1/227 (<1)	1,89 [0,17; 20,72]	0,004 [-0,01; 0,02]	
Gorączka		0/240 (0)	8/227 (4)	0,06 [0,003; 0,96]	NNT = 29 [17; 101]	
Nadciśnienie tętnicze		29/240 (12)	14/227 (6)	1,96[1,06; 3,61]	NNH = 16 [9; 135]	
Neutropenia		24/240 (10)	94/227 (41)	0,24 [0,16; 0,36]	NNT = 4 [3; 5]	
Nudności		0/240 (0)	3/227 (1)	0,14 [0,01; 2,60]	-0,01 [-0,03; 0,004]	
Reakcje związane z infuzją		0/240 (0)	6/227 (3)	0,07 [0,004; 1,28]	NNT = 38 [21; 246]	
Trombocytopenia		4/240 (2)	17/227 (18)	0,22 [0,08; 0,65]	NNT = 18 [11; 50]	
Wymioty		0/240 (0)	3/227 (1)	0,14 [0,01; 2,60]	-0,01 [-0,03; 0,004]	
Wysypka		0/240 (0)	6/227 (3)	0,07 [0,004; 1,28]	NNT = 38 [21; 246]	
Infekcja górnych dróg oddech		2/240 (1)	2/227 (1)	0,95 [0,13; 6,66]	-0,0005 [-0,02; 0,02]	
Zapalenie płuc		15/240 (6)	12/227 (5)	1,18 [0,57; 2,47]	0,01 [-0,03; 0,05]	
Zaparcia		1/240 (<1)	0/227 (0)	2,84 [0,12; 69,31]	0,004 [-0,01; 0,02]	
Zmęczenie		4/240 (2)	2/227 (1)	1,89 [0,35; 10,23]	0,01 [-0,01; 0,03]	
Zmniejszenie liczby neutrofili		5/240 (2)	24/227 (11)	0,20 [0,08; 0,51]	NNT =12 [8; 25]	
COVID-19		22/240 (9)	4/227 (2)	5,20 [1,82; 14,86]	NNH = 13 [8; 29]	
Infekcja dróg moczowych		4/240 (2)	6/227 (3)	0,63 [0,18; 2,21]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
Ból głowy		2/240 (1)	0/227 (0)	4,73 [0,23; 98,00]	0,01 [-0,01; 0,02]	
Ból pleców		0/240 (0)	2/227 (1)	0,19 [0,01; 3,92]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Obrzęk obwodowy	2/240 (1)	0/227 (0)	4,73 [0,23; 98,00]	0,01 [-0,01; 0,02]		
Zawroty głowy	1/240 (<1)	0/227 (0)	2,84 [0,12; 69,31]	0,004 [-0,01; 0,02]		
Niedociśnienie tętnicze	2/240 (1)	5/227 (2)	0,38 [0,07; 1,93]	-0,01 [-0,04; 0,01]		
Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) obejmują zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia, a także po zakończeniu leczenia, bd – brak danych, BEND+RTX – bendamustyna+rytuksymab, NNT - liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Treat</i>), RD – różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>), RR – ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>), TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) obejmują zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia oraz do 30 dni po zakończeniu leczenia w przypadku ZAN oraz do 90 dni dla BEND+RTX lub do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej.; ZAN - zanubrutynib ^a z powodu wlewu amfoterycyny B						

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Szczegółowe AESI		Data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
AESI bez względu na stopień nasilenia							
Anemia		30.04.2024	23/240 (10)	48/227 (21)	0,45 [0,29; 0,72]	NNT = 9 [6; 20]	bd
Migotanie przedsionków		30.04.2024 ^a	17/240 (7)	8/227 (4)	2,01 [0,88; 4,57]	0,04 [-0,005; 0,076]	
Krwawienie Ogółem		30.04.2024	125/240 (52)	30/227 (13)	3,94 [2,76; 5,62]	NNH = 2 [2; 3]	
Nadciśnienie tętnicze		30.04.2024	55/240 (23)	31/227 (14)	1,68 [1,12; 2,51]	NNH = 10 [6; 43]	
Neutropenia		30.04.2024	41/240 (17)	129/227 (57)	0,30 [0,22; 0,41]	NNT = 3 [3; 4]	
Σ c ∅	Ogółem	30.04.2024	57/240 (24)	34/227 (15)	1,59 [1,08; 2,33]	NNH = 11 [6; 60]	

Pacjenci z del17p

Częstość występowania AE, AESI u pacjentów z del17p oraz bez del17p była porównywalna. Porównywalne były również szczegółowe zdarzenia niepożądane. Szczegółowe wyniki w zakresie bezpieczeństwa znajdują się w rozdz. 6.1.5. AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie

[illegible]

[illegible][illegible]

W związku z powyższym w rozdz.

4.2.3 niniejszej AWA przedstawiono wyniki opracowań wtórnych Munir 2025a (VEN+OBI) oraz Munir 2025b (VEN+IBR), opisujące porównanie pośrednie z dostosowaniem między ZAN vs VEN+OBI oraz ZAN vs VEN+IBR, które wnioskodawca przedstawił w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

❖ Metoda jakościowa

Zanubrutynib (ZAN) vs ibrutynib (IBR)

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs IBR w oparciu o badanie *SEQUOIA* dla ZAN oraz *RESONATE-2* dla IBR wskazały na zbliżone wartości numeryczne w zakresie AE ogółem oraz wybranych szczegółowych AE.

W grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów (różnica $\geq 15\%$) oraz szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. biegunki, zmęczenia, kaszlu, obrzęku obwodowego, anemii, nudności i gorączki) – różnica $\geq 15\%$.

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs IBR w oparciu o badanie *SEQUOIA* dla ZAN oraz *ALLIANCE* dla IBR wskazały na numerycznie niższe występowanie nadciśnienia dla ZAN ($\geq 15\%$). Pozostałe wyniki wskazały zbliżone wartości numeryczne.

Poniższe tabele przedstawiają szczegółowe wyniki.

Tabela 41. Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs IBR (RESONATE-2) – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		IBR (RESONATE-2), UNFIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
AE ogółem	Del17p-	229/240 (95)	135/135 (100)
AE ≥ 3 stopnia	Del17p-	163/240 (68)	112/135 (83)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Del17p-	48/240 (20)	29/136 (21)
AE szczegółowe, dowolnego stopnia			
Biegunka	Del17p-	50/240 (21)	67/135 (50)
Zmęczenie	Del17p-	44/240 (18)	48/135 (36)
Kaszel	Del17p-	39/240 (16)	49/135 (36)
Obrzęk obwodowy	Del17p-	26/240 (11)	37/135 (27)
Anemia	Del17p-	22/240 (9)	35/135 (26)
Nudności	Del17p-	33/240 (14)	35/135 (26)
Gorączka	Del17p-	27/240 (11)	36/136 (27)
Ból stawów	Del17p-	46/240 (19)	35/135 (26)
Infekcja g. dróg oddechowych	Del17p-	49/240 (20)	35/135 (26)
Nadciśnienie	Del17p-	47/240 (20)	31/135 (23)
Zaparcia	Del17p-	33/240 (14)	28/135 (21)
Wymioty	Del17p-	30/240 (13)	27/135 (20)
Migotanie przedsionków	Del17p-	17/240 (7) ^{ab}	22/135 (16)
AE szczegółowe, ≥ 3 stopnia			
Neutropenia	Del17p-	24/240 (10)	17/135 (13)
Zapalenie płuc	Del17p-	15/240 (6)	16/135 (12)
Nadciśnienie	Del17p-	29/240 (12)	11/135 (8)
Anemia	Del17p-	2/240 (1)	10/135 (7)
Biegunka	Del17p-	5/240 (2)	6/135 (4)

Skróty: IBR – ibrutynib, ZAN – zanubrutynib

Pogrubioną czcionką oznaczono różnice ≥ 15 p.p.

Mediana czasu leczenia: *SEQUOIA*: 60,5 mies. (zakres: 0,5–77,9), *RESONATE-2*: 57,1 mies. (zakres: 0,7–66,0); dla porównania ZAN vs IBR przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p, ze względu, iż w badaniu *RESONATE-2* udział brali wyłącznie pacjenci bez del17p;

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		IBR (RESONATE-2), UNFIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
^a w badaniu SEQUOIA raportowane jako AESI dowolnego stopnia			
^b w badaniu SEQUOIA zdefiniowane jako migotanie lub trzepotanie przedsionków			

Tabela 42. Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs IBR (ALLIANCE) - bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		IBR (ALLIANCE), UNFIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE szczegółowe ≥ 3 stopnia			
Anemia	Del17p-	1/240 (<1)	21/180 (12)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	Del17p-	5/240 (2)	27/180 (15)
Krwawienie	Del17p-	9/240 (4) ^a	3/180 (2)
Infekcja	Del17p-	39/240 (16) ^a	37/180 (21)
Migotanie przedsionków	Del17p-	1/240 (<1) ^a	17/180 (9)
Nadciśnienie	Del17p-	15/240 (6)	53/180 (29)
Zaparcia	Del17p-	1/240 (<1)	0/180 (0)
Biegunka	Del17p-	2/240 (1)	5/180 (3)
Nudności	Del17p-	0/240 (0)	0/180 (0)
Zmęczenie	Del17p-	3/240 (1)	9/180 (5)
Infekcja g. dróg oddechowych	Del17p-	2/240 (1)	1/180 (1)

Skróty: IBR – ibrutynib, ZAN – zanubrutynib

Pogrubioną czcionką oznaczono różnice ≥ 15 p.p.

Dla porównania SEQUOIA vs ALLIANCE przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu, iż w ALLIANCE w grupie leczonej IBR jedynie u 5% pacjentów zidentyfikowano del17p. Mediana czasu leczenia: SEQUOIA - del17p-: 26,1 mies. [IQR 23,4; 29,4], ALLIANCE, 32 mies. (zakres: 0-51).

^a raportowane jako AESI

Zanubrutynib (ZAN) vs akalabrutynib (AKA)

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs AKA w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz ELEVATE-TN dla AKA wskazały na zbliżone wartości numeryczne w zakresie:

- AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów;
- AE prowadzących do zaprzestania leczenia;
- szczegółowych AESI dowolnego stopnia nasilenia objawów;
- szczegółowych AESI ≥ 3 stopnia nasilenia objawów.

W grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. biegunki, bólu głowy, Covid-19) – różnica $\geq 15\%$.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 43. Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs AKA (ELEVATE-TN) – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		AKA (ELEVATE-TN), UNFIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
AE ≥3 stopnia	Del17p-	163/240 (68)	126/179 (70)
	Del17p+	bd	
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Del17p-	48/240 (20)	32/179 (18)
	Del17p+	19/111 (17)	
AE szczegółowe, dowolnego stopnia			
Biegunka	Del17p-	50/240 (21)	76/179 (43)
	Del17p+	24/111 (22)	
Ból głowy	Del17p-	29/240 (12)	70/179 (39)
	Del17p+	bd	

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		AKA (ELEVATE-TN), UNFIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
Ból stawów	Del17p-	46/240 (19)	49/171 (27)
	Del17p+	29/111 (26)	
Neutropenia	Del17p-	32/240 (13)	23/179 (13)
	Del17p+	bd	
Zmęczenie	Del17p-	44/240 (18)	43/179 (24)
	Del17p+	bd	
Siniaczenie	Del17p-	53/240 (22)	33/179 (18)
	Del17p+	24/111 (22)	
Kaszel	Del17p-	39/240 (16)	45/179 (25)
	Del17p+	20/111 (18)	
Infekcja g. dróg oddechowych	Del17p-	49/240 (20)	49/179 (27)
	Del17p+	31/111 (28)	
COVID-19	Del17p-	93/240 (39)	38/179 (21)
	Del17p+	37/111 (33)	
Zawroty głowy	Del17p-	26/240 (11)	32/179 (18)
	Del17p+	bd	
Infekcja dróg moczowych	Del17p-	30/240 (13)	33/179 (18)
	Del17p+	18/111 (16)	
Obrzęk obwodowy	Del17p-	26/240 (11)	23/179 (13)
	Del17p+	bd	
Ból pleców	Del17p-	28/240 (12)	40/179 (22)
	Del17p+	21/111 (19)	
Ból kończyny	Del17p-	26/240 (11)	21/179 (12)
	Del17p+	bd	
Wymioty	Del17p-	30/240 (13)	28/179 (16)
	Del17p+	bd	
Zaparcia	Del17p-	33/240 (14)	28/179 (16)
	Del17p+	21/111 (19)	
Gorączka	Del17p-	27/240 (11)	19/179 (11)
	Del17p+	bd	
Wysypka	Del17p-	34/240 (14)	30/179 (17)
	Del17p+	19/111 (17)	
Zapalenie płuc	Del17p-	33/240 (14)	27/179 (15)
	Del17p+	17/111 (15)	
AESI szczegółowe, dowolnego stopnia			
Migotanie przedsionków ^b	Del17p-	17/240 (7)	16/179 (9)
	Del17p+	8/111 (7)	
Krwawienie	Del17p-	125/240 (52)	81/179 (45)
	Del17p+	67/11 (60)	
Duże krwotoki	Del17p-	bd	10/179 (6)
	Del17p+	10/111 (9)	
Nadciśnienie	Del17p-	55/240 (23)	20/179 (11)
	Del17p+	20/111 (18)	
Infekcja	Del17p-	191/240 (80)	144/179 (80)
	Del17p+	91/111 (82)	
Wtórne nowotwory pierwotne	Del17p-	bd	35/179 (20)
	Del17p+	33/111 (30)	
AESI szczegółowe, ≥3 stopnia			
Migotanie przedsionków ^a	Del17p-	bd	3/179 (2)

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		AKA (ELEVATE-TN), UNFIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
	Del17p+	6/111 (5)	
Krwawienie	Del17p-	18/240 (8)	8/179 (5)
	Del17p+	7/111 (6)	
Duże krwotoki	Del17p-	bd	8/179 (5)
	Del17p+	7/111 (6)	
Nadciśnienie	Del17p-	bd	9/179 (5)
	Del17p+	9/111 (8)	
Infekcja	Del17p-	72/240 (30)	50/179 (28)
	Del17p+	37/111 (33)	
Wtórne nowotwory pierwotne	Del17p-	bd	9/179 (5)

Skróty: AKA – akalabrutynib, ZAN – zanubrutynib

Pogrubioną czcionką oznaczono różnice ≥ 15 p.p., przy czym ze względu, iż w badaniu ELEVATE-TN brali udział pacjenci zarówno z del17p jak i bez del17p, różnicę tą określono na podstawie średniego odsetka z obu podgrup badania SEQUOIA. Mediana czasu leczenia: SEQUOIA – bez del17p: 60,5 mies. (zakres: 0,5-77,9), z del17p: bd (mediana okresu obserwacji: 65,8 mies. (zakres 5-75)), ELEVATE-TN – 72,0 mies. (zakres: 0,3-88,7); w ELEVATE-TN w ramieniu AKA było 13% pacjentów z del17p i/lub mTP53;

^a w badaniu SEQUOIA zdefiniowane jako migotanie lub trzepotanie przedsionków

Zanubrutynib (ZAN) vs wentoklaks+obinutuzumab (VEN+OBI)

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs VEN+OBI w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz GAIA dla VEN+OBI wskazały na zbliżone wartości numeryczne w zakresie:

- AE ogółem,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE),
- TdAE ogółem.

Natomiast w zakresie AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów w grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania tych zdarzeń (różnica $\geq 15\%$).

Ponadto, w grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. biegunki, neutropenii, infekcji górnych dróg oddechowych) – różnica $\geq 15\%$. Również w przypadku AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów w grupie ZAN odnotowaną niższą częstość występowania neutropenii. Pozostałe wyniki były porównywalne.

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs VEN+OBI w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz CLL14 dla VEN+OBI wskazały na zbliżone wartości numeryczne w zakresie:

- AE ogółem,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE),
- TdAE ogółem.

Natomiast w zakresie AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów w grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania tych zdarzeń (różnica $\geq 15\%$).

Ponadto, w grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. neutropenii, gorączki) – różnica $\geq 15\%$. Również w przypadku AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów w grupie ZAN odnotowaną niższą częstość występowania neutropenii. Pozostałe wyniki były porównywalne.

Poniższe tabele przedstawiają szczegółowe wyniki.

Tabela 44. Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+OBI (GAIA) – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		VEN+OBI (GAIA), FIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
AE ogółem	Del17p-	224/240 (93)	223/228 (98) ^a
AE ≥ 3 st.	Del17p-	126/240 (53)	192/228 (84) ^a
SAE	Del17p-	88/240 (37)	102/228 (45)
TdAE ogółem	Del17p-	20/240 (8)	13/228 (6)

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		VEN+OBI (GAIA), FIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE szczegółowe dowolnego stopnia			
Biegunka	Del17p-	33/240 (14)	75/228 (33)
Neutropenia	Del17p-	31/240 (13)	111/228 (49)
Infekcja górnych dróg oddechowych	Del17p-	40/240 (17)	87/228 (38)
Anemia	Del17p-	11/240 (5)	19/228 (8)
Gorączka	Del17p-	17/240 (7)	54/228 (24)
Nadciśnienie	Del17p-	29/240 (12)	21/228 (9)
AE szczegółowe ≥3 stopnia			
Biegunka	Del17p-	2/240 (1)	4/228 (2)
Neutropenia	Del17p-	22/240 (9)	103/228 (45)
Infekcja górnych dróg oddechowych	Del17p-	2/240 (1)	5/228 (2)
Anemia	Del17p-	1/240 (<1)	11/228 (5)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	Del17p-	5/240 (2)	32/228 (14)
Nadciśnienie	Del17p-	15/240 (6)	4/228 (2)
Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, VEN – wentoklaks, OBI – obinutuzumab, ZAN – zanubrutynib Pogrubioną czcionką oznaczono różnice ≥15 p.p. Dla porównania SEQUOIA vs GAIA przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu iż w badanie GAIA również obejmowało wyłącznie pacjentów bez del17p. Mediana czasu leczenia: SEQUOIA – del17p-: 26,1 mies. [IQR 23,4; 29,4], del17p+: 30,0 mies. [IQR 27,0; 32,5]; GAIA - bd, mediana cykli leczenia: 12 (2-12) GAIA: przyjęto, że AE prowadzące do zgonu były 5 st. n=9 ^a obliczenia własne wnioskodawcy			

Tabela 45. Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+OBI (CLL14) – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		VEN+OBI (CLL14), UNFIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
AE ogółem	Del17p-	224/240 (93)	200/212 (94)
	Del17p+	109/111 (98)	
AE ≥3 st.	Del17p-	126/240 (53)	183/212 (86) ^a
	Del17p+	61/111 (55)	
SAE	Del17p-	88/240 (37)	104/21 (49)
	Del17p+	45/111 (41)	
TdAE ogółem	Del17p-	20/240 (8)	34/212 (16)
	Del17p+	6/111 (5)	
AE szczegółowe dowolnego stopnia			
Ból głowy	Del17p-	26/240 (11)	24/212 (11)
	Del17p+	12/111 (11)	
Biegunka	Del17p-	33/240 (14)	59/212 (28)
	Del17p+	20/111 (18)	
Neutropenia	Del17p-	31/240 (13)	122/212 (58)
	Del17p+	13/111 (12)	
Kaszel	Del17p-	27/240 (11)	34/212 (16)
	Del17p+	14/111 (13)	
Nudności	Del17p-	24/240 (10)	40/212 (19)
	Del17p+	18/111 (16)	
Zmęczenie	Del17p-	28/240 (12)	32/212 (15)
	Del17p+	10/111 (9)	
Anemia	Del17p-	11/240 (5)	35/212 (17)

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		VEN+OBI (CLL14), UNFIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
	Del17p+	6/111 (5)	
Gorączka	Del17p-	17/240 (7)	48/212 (23)
	Del17p+	8/111 (7)	
Zaparcia	Del17p-	24/240 (10)	28/212 (13)
	Del17p+	17/111 (15)	
AE szczegółowe ≥3 stopnia			
Biegunka	Del17p-	2/240 (1)	9/212 (4)
	Del17p+	1/111 (1)	
Neutropenia	Del17p-	22/240 (9)	112/212 (53)
	Del17p+	12/111 (11)	
Anemia	Del17p-	1/240 (<1)	17/212 (8)
	Del17p+	0/111 (0)	
Zmniejszenie liczby neutrofili	Del17p-	5/240 (2)	9/212 (4)

Skróty: **AE** – zdarzenia niepożądane, **VEN** – wentoklaks, **OBI** – obinutuzumab, **ZAN** – zanubrutynib

Pogrubioną czcionką oznaczono różnice ≥15 p.p., przy czym ze względu, iż w badaniu CLL14 brali udział pacjenci zarówno z del17p jak bez del17p, różnicę tą określono na podstawie średniego odsetka z obu podgrup badania SEQUOIA. Mediana czasu leczenia: **SEQUOIA** del17p-: 26,1 mies. [IQR 23,4; 29,4], del17p+: 30,0 mies. [IQR 27,0; 32,5]; CLL14: 11,1 mies. (zakres: 0,0-14,1)

CLL-14: przyjęto, że AE prowadzące do zgonu były 5 st. (n=16, w tym n=5 uznano za związane z leczeniem)

^a obliczenia własne wnioskodawcy

Zanubrutynib (ZAN) vs wentoklaks+ibrutynib (VEN+IBR)

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs VEN+IBR w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz GLOW dla VEN+OBI wskazały na zbliżone wartości numeryczne w zakresie:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE)
- TdAE ogółem.

Natomiast w zakresie AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów w grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania tych zdarzeń (różnica $\geq 15\%$).

Ponadto, w grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. biegunki, neutropenii) – różnica $\geq 15\%$. Również w przypadku AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów w grupie ZAN odnotowaną niższą częstość występowania neutropenii. Pozostałe wyniki były porównywalne.

Wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN vs VEN+IBR w oparciu o badanie SEQUOIA dla ZAN oraz CAPTIVATE dla VEN+OBI wskazały na częstsze występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w grupie ZAN (różnica $\geq 15\%$).

Ponadto, w grupie ZAN odnotowano niższą częstość występowania szczegółowych AE, bez względu na stopień nasilenia objawów (tj. bólu głowy, biegunki, neutropenii, bólu stawów, zmęczenia) – różnica $\geq 15\%$. Również w przypadku AE ≥ 3 stopnia nasilenia objawów w grupie ZAN odnotowaną niższą częstość występowania neutropenii. Pozostałe wyniki były porównywalne.

Poniższe tabele przedstawiają szczegółowe wyniki.

Tabela 46. Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+IBR (GLOW) – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		VEN+IBR (GLOW), UNFIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
AE ≥ 3 st.	Del17p-	126/240 (53)	80/106 (75)
SAE	Del17p-	88/240 (37)	49/106 (46)
TdAE ogółem	Del17p-	20/240 (8)	11/106 (10)
AE szczegółowe dowolnego stopnia			
Biegunka	Del17p-	33/240 (14)	54/106 (51)
Neutropenia	Del17p-	31/240 (13)	44/106 (42)

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		VEN+IBR (GLOW), UNFIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
Ból stawów	Del17p-	32/240 (13)	12/106 (11)
Kaszel	Del17p-	27/240 (11)	9/106 (8)
Infekcja górnych dróg oddechowych	Del17p-	40/240 (17)	13/106 (12)
Nudności	Del17p-	24/240 (10)	28/106 (26)
Zmęczenie	Del17p-	28/240 (12)	16/106 (15)
Anemia	Del17p-	11/240 (5)	19/106 (18)
Gorączka	Del17p-	17/240 (7)	7/106 (7)
Nadciśnienie	Del17p-	29/240 (12)	14/106 (13)
Wymioty	Del17p-	17/240 (7)	15/106 (14)
Zaparcia	Del17p-	24/240 (10)	11/106 (10)
AE szczegółowe ≥ 3 stopnia			
Biegunka	Del17p-	2/240 (1)	11/106 (10)
Neutropenia	Del17p-	22/240 (9)	37/106 (35)
Nadciśnienie	Del17p-	15/240 (6)	8/106 (8)

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, VEN – wentoklaks, IBR – ibrutynib, ZAN – zanubrutynib
Pogrubiczną czcionką oznaczono różnice ≥ 15 p.p.
Dla porównania SEQUOIA vs GLOW przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu, iż w GLOW również obejmowało wyłącznie pacjentów bez del17p. Mediana czasu leczenia: SEQUOIA - del17p-: 26,1 mies. [IQR 23,4; 29,4], del17p+: 30,0 mies. [IQR 27,0; 32,5], GLOW, 13,8 mies. (zakres: 0,7-19,5)

Tabela 47. Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+IBR (CAPTIVATE) – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		VEN+IBR (CAPTIVATE), FIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
SAE	Del17p-	88/240 (37)	35/164 (21)
	Del17p+	45/111 (41)	
AE szczegółowe dowolnego stopnia			
Ból głowy	Del17p-	26/240 (11)	46/164 (28)
	Del17p+	12/111 (11)	
Biegunka	Del17p-	33/240 (14)	116/164 (71)
	Del17p+	20/111 (18)	
Neutropenia	Del17p-	31/240 (13)	70/164 (43)
	Del17p+	13/111 (12)	
Ból stawów	Del17p-	32/240 (13)	52/164 (32)
	Del17p+	22/111 (20)	
Kaszel	Del17p-	27/240 (11)	28/164 (17)
	Del17p+	14/111 (13)	
Infekcja górnych dróg oddechowych	Del17p-	40/240 (17)	48/164 (29)
	Del17p+	23/111 (21)	
Nudności	Del17p-	24/240 (10)	74/164 (45)
	Del17p+	18/111 (16)	
Zmęczenie	Del17p-	28/240 (12)	46/164 (28)
	Del17p+	10/111 (9)	
Anemia	Del17p-	11/240 (5)	11/164 (7)
	Del17p+	6/111 (5)	
Nadciśnienie	Del17p-	29/240 (12)	27/164 (16)
	Del17p+	10/111 (9)	
Wymioty	Del17p-	17/240 (7)	35/164 (21)
	Del17p+	8/111 (7)	

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT		VEN+IBR (CAPTIVATE), FIT
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
Zaparcia	Del17p-	24/240 (10)	27/164 (16)
	Del17p+	17/111 (15)	
AE szczegółowe ≥3 stopnia			
Ból głowy	Del17p-	0/240 (0)	1/164 (1)
	Del17p+	2/111 (2)	
Biegunka	Del17p-	2/240 (1)	8/164 (5)
	Del17p+	1/111 (1)	
Neutropenia	Del17p-	22/240 (9)	58/164 (35)
	Del17p+	12/111 (11)	
Zmęczenie	Del17p-	3/240 (1)	4/164 (2)
	Del17p+	1/111 (1)	
Ból stawów	Del17p-	2/240 (1)	4/164 (2)
	Del17p+	1/111 (1)	
Kaszel	Del17p-	0/240 (0)	0/164 (0)
	Del17p+	0/111 (0)	
Infekcja górnych dróg oddechowych	Del17p-	2/240 (1)	0/164 (0)
	Del17p+	0/111 (0)	
Nudności	Del17p-	0/240 (0)	0/164 (0)
	Del17p+	0/111 (0)	
Anemia	Del17p-	1/240 (<1)	4/164 (2)
	Del17p+	0/111 (0)	
Nadciśnienie	Del17p-	15/240 (6)	13/164 (8)
	Del17p+	5/111 (5)	

Skróty: **AE** – zdarzenia niepożądane, **VEN** – wentoklaks, **IBR** – ibrutynib, **ZAN** – zanubrutynib

Pogrubioną czcionką oznaczono różnice ≥15 p.p., przy czym ze względu, iż w badaniu *CAPTIVATE* brali udział pacjenci zarówno z del17p jak i bez del17p, różnicę tą określono na podstawie średniego odsetka z obu podgrup badania *SEQUOIA*. Mediana czasu leczenia: *SEQUOIA* - del17p-: 26,1 mies. [IQR 23,4; 29,4], del17p+: 30,0 mies. [IQR 27,0; 32,5], *CAPTIVATE* - 14,7 mies. (zakres: 0,5-22,7)

4.2.3. Analiza dodatkowa – skuteczność i bezpieczeństwo – analiza post-hoc badania SEQUOIA, badanie obserwacyjne, opracowania wtórne

Analiza post-hoc badania SEQUOIA (publikacja Shadman 2025)

Celem analizy post-hoc dla badania SEQUOIA było przedstawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u chorych o charakterystyce zbliżonej do populacji FIT.

W analizie post-hoc badania SEQUOIA przeprowadzonej w kohorcie 1 wykluczono pacjentów z rozpoznaniem SLL, obecnością del17p, mTP53, klirensiem kreatyniny <50 ml/min oraz wynikiem CIRS >6. Pozostali pacjenci zostali zaklasyfikowani jako podgrupa zbliżona do populacji „FIT”, natomiast osoby niespełniające kryteriów analizowano oddzielnie. Analizowano punkty końcowe z zakresu skuteczności tj. PFS i ORR oraz bezpieczeństwo.

Spośród 479 pacjentów włączonych do kohorty 1 badania SEQUOIA, 252 pacjentów spełniło kryteria podgrupy „FIT” (ZAN: N=123; BEND+RTX: N=129), dla których mediana czasu obserwacji wynosiła 43,9 mies. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów została przedstawiona poniżej. Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres: 35–87 lat), przy czym ≥ 65 lat miało odpowiednio 92,7% pacjentów w grupie ZAN i 94,6% w grupie BEND+RTX.

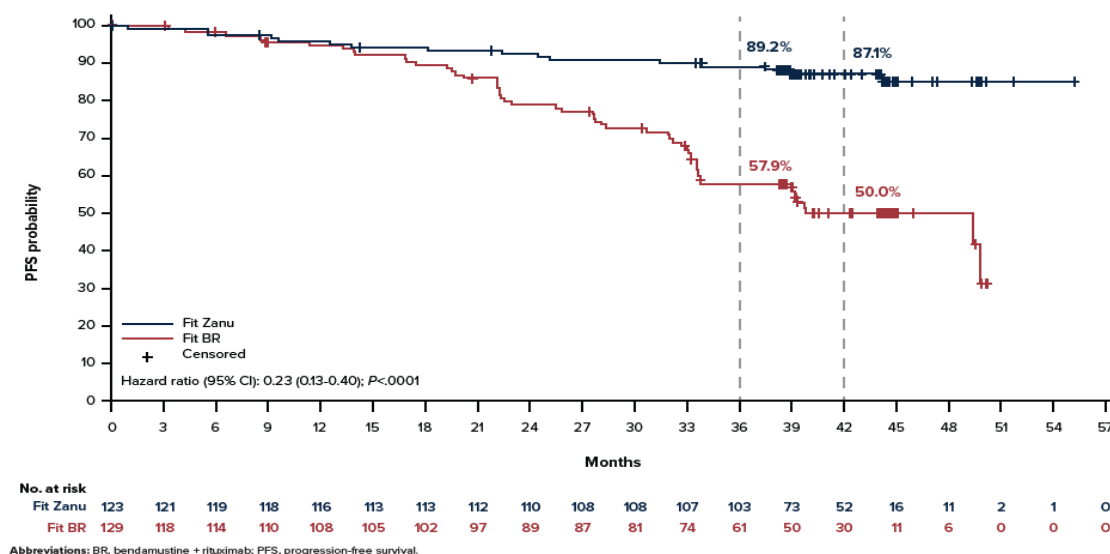
Wyniki skuteczności

Mediana obserwacji wyniosła 40,3 mies.

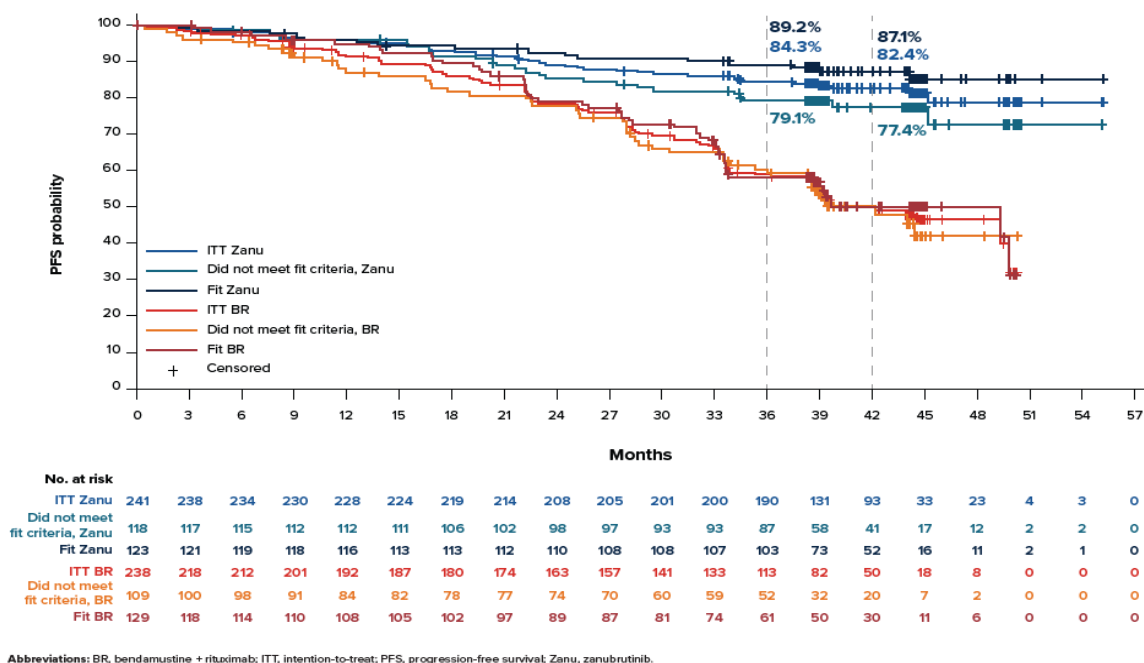
W populacji otrzymującej ZAN wykazano wyższe odsetki PFS w porównaniu z BEND+RTX zarówno po 36 mies. (89,2% vs 57,9%), jak i po 42 mies. (87,1% vs 50,0%). W podgrupie „FIT” leczonej ZAN odnotowano korzystniejsze wyniki PFS w porównaniu z populacją ITT oraz pacjentami niespełniającymi kryteriów „FIT”:

- 36-mies. PFS: „FIT” 89,2% vs ITT 79,1% vs pacjenci niespełniający kryteriów „FIT” 84,3%,
- 42-mies. PFS: „FIT” 87,1% vs ITT 77,4% vs pacjenci niespełniający kryteriów „FIT” 82,4%.

Szczegóły przedstawia rysunek 1 i 2.



Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji w populacji "FIT" badania SEQUOIA - analiza post hoc.



Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji w populacji "FIT", ITT oraz w grupie pacjentów niespełniających założonych kryteriów FIT z badania SEQUOIA – analiza post-hoc

Odsetek ORR oceniany przez badaczy wynosił 97,6% w grupie ZAN i 88,4% w grupie BEND+RTX, przy czym odsetek CR był wyższy w grupie BEND+RTX (24,8% vs 18,7%).

Szczegóły przedstawia poniższy rysunek.

SEQUOIA (low-risk, fit subgroup) n=252		
	Zanubrutynib n=123	BR n=129
ORR, n (%)^a	120 (97.6)	114 (88.4)
Best overall response, n (%)		
CR	23 (18.7)	32 (24.8)
nPR	1 (0.8)	10 (7.8)
PR	96 (78.0)	72 (55.8)
SD	1 (0.8)	3 (2.3)
CRR (CR/CRi), n (%)	23 (18.7)	32 (24.8)

^aORR includes a best overall response of CR, CRi, nPR, or PR.

Abbreviations: BR, bendamustine + rituximab; CR, complete response; CRR, complete response rate; CRi, complete response with incomplete hematopoietic recovery; nPR, nodular partial response; ORR, overall response rate; PR, partial response; SD, stable disease.

Rysunek 3. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji "FIT" badania SEQUOIA - analiza post-hoc

Wyniki bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że większość pacjentów doświadczyła ≥ 1 AE związanego z leczeniem (ZAN: 95,1%; BEND+RTX: 97,5%), przy czym AE ≥ 3 st. wystąpiły u 63,9% pacjentów leczonych ZAN i u 83,6% w grupie BEND+RTX. Po uwzględnieniu czasu ekspozycji, częstość kluczowych AE była porównywalna między terapiami, z niskimi i zbliżonymi wskaźnikami dla większości analizowanych punktów końcowych, w tym migotania/trzepotania przedsionków oraz nadciśnienia. Neutropenia była częstsza w grupie BEND+RTX (3,77 vs 0,54 na 100 osobomiesięcy), natomiast krwawienia częstsze w grupie ZAN (2,04 vs 0,36). Należy jednak zaznaczyć, że autorzy nie przedstawili analizy statystycznej w powyższym zakresie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 48. Zdarzenia niepożądane w populacji "FIT" - analiza post-hoc SEQUOIA

Punkt końcowy	ZAN „FIT” (N = 122)	BEND+RTX „FIT” (N = 122)	OR [95% CI] ^a
TEAE ogółem, n (%)	116 (95,1)	119 (97,5)	0,97 [0,68; 1,39]
AE ≥ 3 st. ogółem, n (%)	78 (63,9)	102 (83,6)	0,76 [0,52; 1,13]

TEAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem; ZAN mediana ekspozycji 43,8 mies., BEND+RTX mediana ekspozycji: BEND – 5,5 mies., RTX – 5,6 mies.

^a obliczenia własne wnioskodawcy

	SEQUOIA (low-risk, fit subgroup) n=244	
	EAIR per 100 person-months ^a	
	Zanubrutynib n=122	BR n=122
Atrial fibrillation/flutter	0.16	0.10
Hypertension	0.50	0.40
Hemorrhage	2.04	0.36
Major hemorrhage	0.12	0.07
Neutropenia	0.54	3.77
Infections	4.01	4.25
Second primary malignancies	0.46	0.48

^aEAIRs were calculated as the number of patients with an event in each TEAE category divided by the total time from the first dose date to the first event date or the exposure time if no event occurred.
Abbreviations: AEI, adverse event of interest; BR, bendamustine + rituximab; EAIR, exposure-adjusted incidence rate; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Rysunek 4. Współczynnik występowania zdarzeń skorygowany o czas ekspozycji (EAIR) dla wybranych zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w populacji "FIT" badanie SEQUOIA

Badanie RWD Luo 2025

W badaniu Luo 2025 nie osiągnięto mediany OS i PFS w grupie pacjentów z CLL/SLL stosujących ZAN w I linii leczenia (mediana okresu obserwacji: 34,5 mies.).

36-miesięczne odsetki OS i PFS w powyższej grupie pacjentów wynosiły odpowiednio dla OS 92,3% oraz dla PFS 84,3%.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności leczenia ZAN w zakresie OS i PFS.

Tabela 49. Skuteczność ZAN - badanie Luo 2025

Punkt końcowy	ZAN (pacjenci uprzednio nieleczeni z CLL/SLL, n=90)
Mediana PFS	NO
% PFS 36 mies. [95%CI]	84,3 [76,7; 92,6]
Mediana OS	NO
% OS 36 mies. [95%CI]	92,3 [bd]
Skróty: bd – brak danych, NO – nie osiągnięto, OS – przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)	

Z uwagi na brak osobnych wyników dla populacji uprzednio nieleczonej poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa ZAN dla całej populacji CLL/SLL (I linia leczenia, n=90, ≥II linia, n=38).

AE ≥3 stopnia i SAE odnotowano odpowiednio u 26% i 17% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia było: zmęczenie (31%), infekcje (30%), neutropenia (25%) oraz krwawienia (24%, głównie siniaczenie – 17%), oraz ≥3 stopnia: infekcje (15%, głównie zapalenie płuc – 12%) oraz neutropenia (10%). Pozostałe AE występowały w pojedynczych przypadkach.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Bezpieczeństwo leczenia ZAN w badaniu RWD Luo 2025 - AE ogółem i szczegółowe występujące u ≥ 2 pacjentów

Punkt końcowy	ZAN (pacjenci uprzednio nielečení oraz nawrotowi/oporni z CLL/SLL, N=138)	
	Dowolnego stopnia, n/N (%)	≥ 3 stopnia, n/N (%)
AE ogółem		
AE	117/138 (85)	36/138 (26)
SAE	23/138 (17)	bd
Zgon związany z chorobami serca	0/138 (0)	0/138 (0)
AE szczegółowe występujące u ≥ 2 pacjentów		
Infekcja	41/138 (30)	20/138 (15)
Krwawienie	33/138 (24)	bd
Zmęczenie	43/138 (31)	1/138 (1)
Neutropenia	34/138 (25)	14/138 (10)
Siniaczenie	24/138 (17)	1/138 (1)
Zapalenie płuc	21/138 (15)	17/138 (12)
Infekcja górnych dróg oddechowych	13/138 (9)	1/138 (1)
Wysypka	11/138 (8)	0/138 (0)
Ból stawów	7/138 (5)	1/138 (1)
Krwiomocz	7/138 (5)	0/138 (0)
Podwyższony poziom ALT	8/138 (6)	1/138 (1)
Reaktywacja WZW typu B	7/138 (5)	0/138 (0)
Podwyższony poziom AST	6/138 (4)	1/138 (1)
Zaparcie	5/138 (4)	0/138 (0)
Ból głowy	5/138 (4)	0/138 (0)
Kołatanie serca	4/138 (3)	0/138 (0)
Anemia	3/138 (2)	0/138 (0)
Ból mięśni	3/138 (2)	0/138 (0)
Biegunka	3/138 (2)	1/138 (1)
Nadciśnienie	3/138 (2)	2/138 (1)
Ból brzucha	2/138 (1)	0/138 (0)
Dodatkowe skurcze komorowe	2/138 (1)	0/138 (0)
Gorączka neutropeniczna	2/138 (1)	2/138 (1)
Nowotwory wtórne	2/138 (1)	2/138 (1)
Niewydolność wątroby	2/138 (1)	2/138 (1)
Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, bd – brak danych, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, ZAN – zanubrutynib Mediana FU dla całego badania: 36,8 mies. (95% CI 34,5; 39,1); I linia leczenia – N = 90, $\geq$ II linia – N = 38		

Opracowania wtórne Munir 2025 a oraz Munir 2025b

w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z opracowań wtórnych *Munir 2025a* (ZAN vs VEN+OBI) oraz *Munir 2025b* (VEN+IBR), które opisują porównanie pośrednie z dostosowaniem między ZAN vs VEN+OBI oraz ZAN vs VEN+IBR. Wyniki dotyczące skuteczności oraz szczegółowy opis ww. opracowań wtórnych znajdują się w dokumencie „Uzupełnienie analiz” rozdz. 2.3. przesłanym przez wnioskodawcę w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

Munir 2025a

Opracowanie wtórne *Munir 2025a* opisuje porównanie pośrednie z dostosowaniem pomiędzy ZAN a VEN+OBI.

W publikacji *Munir 2025a* uwzględniono indywidualne dane pacjentów z badania *SEQUOIA* dla ZAN oraz zagregowane dane z badania *CLL14* dla VEN+OBI. Porównanie przeprowadzono w oparciu o metodę niezakotwiczonego MAIC (*unanchored*) z zastosowaniem ważenia *propensity score*, co umożliwiło ocenę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii. Z zakresu bezpieczeństwa analiza obejmowała następujące punkty końcowe: AE o znaczeniu klinicznym, w tym infekcje 3–4 stopnia, neutropenię, gorączkę

neurogeniczną, trombocytopenię oraz AE prowadzące do przerwania leczenia. Ze względu na fakt, iż badanie *SEQUOIA* prowadzono w okresie pandemii Covid-19, przeprowadzono również dodatkowe analizy uwzględniające wpływ zakażeń SARS-CoV-2 na wyniki porównania.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego ZAN vs VEN+OBI analizowano w dwóch okresach obserwacji badania *SEQUOIA* (mediana 23,9 mies. oraz 62,2 mies.) i porównywano je z wynikami badania CLL14 (mediana obserwacji 28,1 mies. oraz 39,7 mies.).

Wyniki wskazały na brak IS różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w odniesieniu do AE prowadzących do zaprzestania leczenia, AE związanych z infekcjami i zakażeniami (w tym: ogółem, z wykluczeniem Covid-19, zapalenie płuc, sepsa, zapalenie płuc (SAE), sepsa (SAE)) bez względu na okres obserwacji.

Natomiast w zakresie AE specjalnego zainteresowania, 3-4 stopnia nasilenia objawów, odnotowano IS niższe ryzyko wystąpienia neutropenii, trombocytopenii oraz gorączki neutropenicznej w grupie ZAN bez względu na okres obserwacji. Ponadto, dla mediany obserwacji 23,9 mies. (*SEQUOIA*) oraz 39,7/28,1 mies. (CLL14) zaobserwowano IS niższe ryzyko wystąpienia infekcji i zakażeń z wykluczeniem Covid-19 oraz AE prowadzących do zaprzestania leczenia z wykluczeniem Covid-19 w grupie ZAN.

Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Wyniki bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim MAIC – ZAN vs VEN+OBI (analiza główna) – Munir 2025a

Punkt końcowy		ZAN (SEQUOIA)	VEN+OBI (CLL14)	Porównanie ZAN vs VEN+OBI	
		ESS = 163	N = 212	OR [95% CI]	p
ZAN (SEQUOIA) mFU = 23,9 mies. vs VEN+OBI (CLL14) mFU = 39,7 / 28,1 mies.					
AE specjalnego zainteresowania, 3-4 st., n (%)	Neutropenia	11 (6,5)	112 (52,8)	0,06 [0,03; 0,12]	<0,001
	Trombocytopenia	2 (1,1)	29 (13,7)	0,07 [0,02; 0,32]	0,001
	Gorączka neutropeniczna	1 (0,3)	11 (5,2)	0,06 [0,00; 0,96]	0,046
	Infekcje i zakażenia	18 (10,7)	37 (17,5)	0,57 [0,31; 1,05]	0,070
	Infekcje i zakażenia z wykluczeniem COVID-19	17 (10,1)	37 (17,5)	0,53 [0,29; 0,99]	0,047
	Zapalenie płuc	3 (2,0)	11 (5,2)	0,38 [0,11; 1,32]	0,128
	Sepsa	3 (1,5)	3 (1,4)	1,09 [0,20; 5,90]	0,921
AE prowadzące do zaprzestania leczenia, n (%)		15 (9,3)	33 (15,6)	0,55 [0,29; 1,06]	0,074
AE prowadzące do zaprzestania leczenia z wykluczeniem COVID-19, n (%)		14 (8,6)	33 (15,6)	0,51 [0,26; 0,99]	0,045
Infekcje i zakażenia, n (%)	Ogółem	4 (2,8)	4 (1,9)	1,47 [0,38; 5,76]	0,578
	Z wykluczeniem COVID-19	2 (1,3)	4 (1,9)	0,70 [0,13; 3,69]	0,670
	Zapalenie płuc	0 (0)	1 (0,5)	0,49 [0,01; 20,77]	0,711
	Sepsa	0 (0)	6 (2,8)	NA	NA
	Zapalenie płuc, SAE	4 (2,3)	10 (4,7)	0,47 [0,14; 1,57]	0,221
	Sepsa, SAE	3 (1,5)	6 (2,8)	0,54 [0,12; 2,38]	0,412
ZAN (SEQUOIA) mFU = 62,2 mies. vs VEN+OBI (CLL14) mFU = 39,7 / 28,1 mies.					
AE specjalnego zainteresowania, 3-4 st., n (%)	Neutropenia	12 (7,2)	112 (52,8)	0,07 [0,04; 0,13]	<0,001
	Trombocytopenia	2 (1,5)	29 (13,7)	0,10 [0,03; 0,36]	0,001
	Gorączka neutropeniczna	1 (0,6)	11 (5,2)	0,12 [0,02; 0,89]	0,038
	Infekcje i zakażenia	36 (22,0)	37 (17,5)	1,33 [0,80; 2,23]	0,273
	Infekcje i zakażenia z wykluczeniem COVID-19	29 (17,6)	37 (17,5)	1,01 [0,59; 1,73]	0,962
	Zapalenie płuc	8 (5,2)	11 (5,2)	0,99 [0,40; 2,50]	0,989
	Sepsa	3 (2,0)	3 (1,4)	1,43 [0,29; 6,94]	0,658
AE prowadzące do zaprzestania leczenia, n (%)		30 (18,4)	33 (15,6)	1,22 [0,71; 2,10]	0,471
AE prowadzące do zaprzestania leczenia z wykluczeniem COVID-19, n (%)		27 (16,3)	33 (15,6)	1,06 [0,61; 1,84]	0,847
Infekcje i zakażenia, n (%)	Ogółem	8 (4,7)	4 (1,9)	2,59 [0,76; 8,83]	0,127
	Z wykluczeniem COVID-19	3 (1,9)	4 (1,9)	1,03 [0,23; 4,57]	0,967
	Zapalenie płuc	1 (0,7)	1 (0,5)	1,56 [0,11; 22,40]	0,743

Punkt końcowy		ZAN (SEQUOIA)	VEN+OBI (CLL14)	Porównanie ZAN vs VEN+OBI	
		ESS = 163	N = 212	OR [95% CI]	p
	Sepsa	0	6 (2,8)	NA	NA
	Zapalenie płuc, SAE	10 (6,3)	10 (4,7)	1,36 [0,55; 3,32]	0,505
	Sepsa, SAE	3 (2,0)	6 (2,8)	0,70 [0,18; 2,75]	0,614

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane; ESS – efektywna wielkość próby, mFU – mediana okresu obserwacji; NA – niedostępne (ang. *not available*); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane

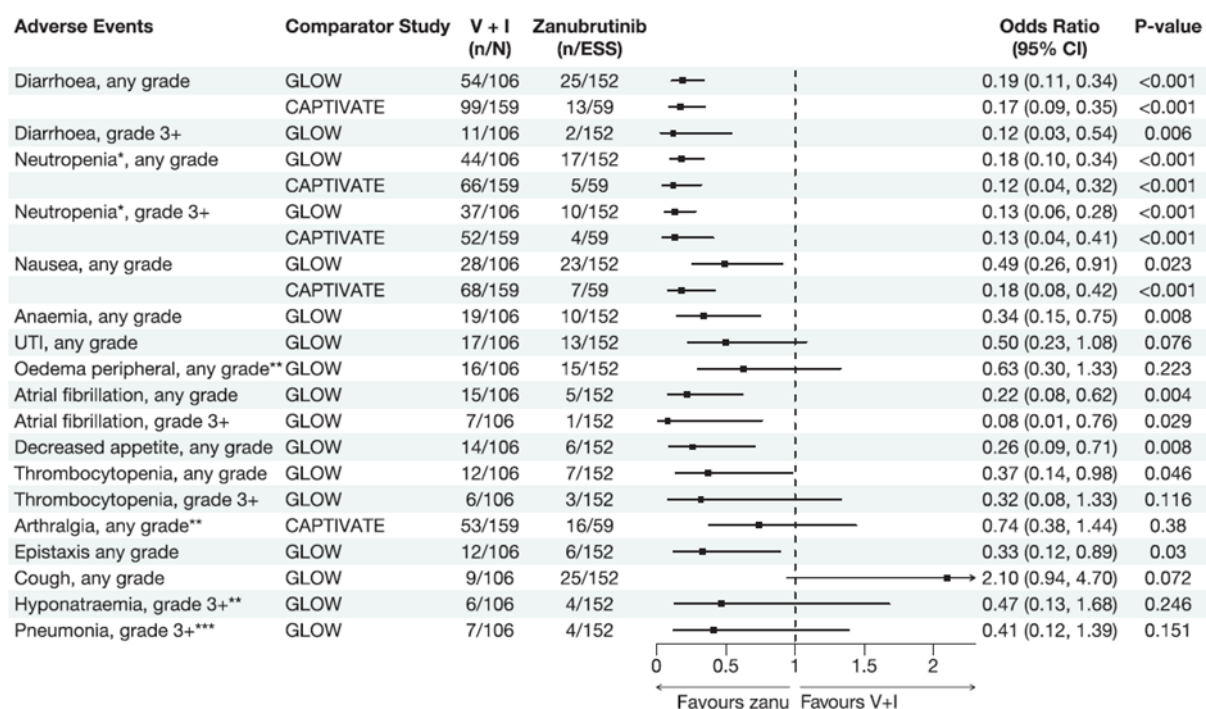
Munir 2025b

Opracowanie wtórne *Munir 2025b* opisuje porównanie pośrednie z dostosowaniem pomiędzy ZAN a VEN+OBI.

W publikacji *Munir 2025b* uwzględniono indywidualne dane pacjentów z badania *SEQUOIA* dla ZAN oraz zagregowane dane z badania *GLOW* i *CAPTIVATE* dla VEN+IBR. Porównanie przeprowadzono w oparciu o metodę niezakotwiczonego MAIC (*unanchored*), co umożliwiło ocenę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii. Z zakresu bezpieczeństwa analiza obejmowała następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane (AE) dowolnego stopnia i stopnia 3–4. Autorzy nie uwzględnili wpływu COVID-19 na wyniki porównania.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na IS niższe ryzyko wystąpienia AE dowolnego stopnia, tj. biegunki, neutropenii oraz migotania przedsionków w grupie ZAN. Ponadto, w przypadku neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia objawów również odnotowano IS niższe ryzyko wystąpienia w grupie ZAN. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie odnotowano IS różnic pomiędzy terapiami.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 5. Wyniki bezpieczeństwa w po równaniu pośrednim MAIC - ZAN vs VEN+IBR (*Munir 2025b*)

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną była [REDAKTOWANO] Uzupełniając przeprowadzono również analizę kosztów konsekwencji.

Konsekwencje zdrowotne przedstawiono w postaci danych o przeżyciu całkowitym oraz przeżyciu wolnym od progresji choroby. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych zawiera AE wnioskodawcy w rozdz. 4.1.

Porównywane interwencje

Jako komparatory dla ocenianej interwencji, tj. zanubrutynibu przyjęto:

- ibrutynib w monoterapii (IBR),
- akalabrutynib w monoterapii (AKA),
- wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN + OBI),
- wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem (VEN + IBR).

Populacja docelowa

Uwzględniona w analizach populacja to dorośli, uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) albo chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę CMA przeprowadzono w dwóch wariantach: w rocznym oraz w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Model

Ze względu na wybraną technikę analityczną tj. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

W modelu nie uwzględniono przerywania leczenia z przyczyn innych niż osiągnięcie maksymalnego możliwego czasu terapii. W obliczeniach przyjęto długość cyklu równą 28 dni.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Populację docelową stanowią dorośli, uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) albo chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, które m.in. obejmują:

- wiek 18 lat lub powyżej;

- stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (iwCLL));
- brak wcześniejszego leczenia CLL albo SLL.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego zawiera AE wnioskodawcy na str. 13-14.

Masę ciała pacjentów w wariancie podstawowym analizy przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania SEQUOIA na poziomie [REDACTED].

Odsetek pacjentów w wieku 65+ niekwalifikujących się do FCR przyjęto na poziomie [REDACTED]. Na podstawie ww. danych oszacowano, że odsetek pacjentów ogółem niekwalifikujących się do FCR wynosi [REDACTED], a pacjentów kwalifikujących się do terapii FCR ogółem wynosi [REDACTED].

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na przyjętą formę analizy tj. [REDACTED] w modelu nie uwzględniono efektów zdrowotnych i przedstawiono je jedynie poglądowo w formie porównania pośredniego.

Dawkowanie i czas trwania terapii

Przyjęte dawkowanie leków oraz czas trwania terapii są zgodne z poszczególnymi charakterystykami produktów leczniczych, a także z zapisami programu lekowego B.79.

W poniższej tabeli zaprezentowano przyjęte w modelu dawkowanie oraz czas trwania terapii zanubrutynibem oraz komparatorów.

Tabela 52. Dawkowanie leków uwzględnione w modelu (źródło: AE wnioskodawcy)

Schemat	Substancja czynna	Dawka na podanie	Schemat dawkowania	Czas trwania terapii
ZAN	ZAN	320 mg (4 kapsułki 80 mg)	Podawanie raz na dobę pełnej dawki 320 mg lub dwa razy na dobę po 160 mg	Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
IBR	IBR	420 mg (3 kapsułki)	Podawanie raz na dobę	Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.
AKA	AKA	100 mg (1 kapsułka)	2 razy na dobę co 12 godzin, łącznie 200 mg	Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.
VEN + OBI	VEN	Miareczkowanie (dawka dzienna utrzymywana przez tydzień): 1.: 20 mg; 2.: 50 mg, 3.: 100 mg, 4.: 200 mg, 5.: 400 mg; następnie 400 mg raz na dobę. Należy rozpocząć 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki VEN w 22. dniu pierwszego cyklu i kontynuować do 28. dnia drugiego cyklu łącznie.		VEN 12 cykli, każdy cykl trwa 28 dni; 6 cykli w skojarzeniu z OBI, następnie 6 cykli VEN w monoterapii.
	OBI	100 mg w 1. dniu 1. cyklu, następnie 900 mg w 1. lub 2. dniu. Następnie 1000 mg w dniach 8. i 15. pierwszego cyklu oraz w 1. dniu każdego kolejnego cyklu łącznie przez 6 cykli		
VEN+IBR	VEN	Miareczkowanie (dawka dzienna utrzymywana przez tydzień): 1.: 20 mg; 2.: 50 mg, 3.: 100 mg, 4.: 200 mg, 5.: 400 mg; następnie 400 mg raz na dobę.		IBR jako pojedynczy lek przez 3 cykle (28 dni każdy), a następnie przez 12 cykli łącznie z VEN.
	IBR	420 mg (3 kapsułki)	Podawanie raz na dobę	

Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; ZAN – zanubrutynib; VEN – wenetoklaks; IBR – ibrutynib; AKA – akalabrutynib; OBI – obinutuzumab.

Wnioskodawca uwzględnił w modelu parametr względnej intensywności dawki (RD), który posłużył do odpowiedniego dostosowania kosztów. Poszczególne wartości RDI (mediany) zostały zaczerpnięte

z odpowiednich badań klinicznych dla danego schematu leczenia. Z uwagi na brak opublikowanych danych w zakresie RDI, dla schematu VEN + IBR wnioskodawca przyjął wartość RDI jak dla schematu VEN + OBI.

Szczegółowe dane w zakresie RDI i źródła przyjętych danych zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 53. Wartości RDI przyjęte w modelu (źródło: AE wnioskodawcy)

Schemat	RDI (mediana)	Źródło
ZAN	98,0%	SEQUOIA
AKA	99,2%	ELEVATE-TN
IBR	98,0%	RESONATE-2
VEN + OBI	95,1%	CLL14
VEN + IBR	95,1%	Założenie wnioskodawcy: wartość jak dla schematu VEN + OBI

Skróty: AKA – akalabrutynib; IBR – ibrutynib; OBI – obinutuzumab RDI – względna intensywność dawki, VEN – wenetoklaks; ZAN – zanubrutynib;

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca uzupełniając zdecydował o przedstawieniu analizy kosztów konsekwencji, w analizie ekonomicznej oprócz wyników [redacted], przedstawiono efekty zdrowotne. Efekty zdrowotne uzyskiwane przez pacjentów z populacji docelowej przedstawiono w formie [redacted] oraz porównania naiwnego w przypadku populacji pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL/SLL bez przeciwwskazań do leczenia schematem FCR.

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych znajdują się w AE wnioskodawcy w rozdz. 4.1.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (różniące):

- Koszty zanubrutynibu

Wnioskowana cena zbytu netto dla leku Brukinsa to [redacted]

[redacted] Szczegóły

zawiera poniższa tabela

Tabela 54. Koszty produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	CH *[PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]
Bez RSS	Brukinsa, Zanubrutinibum, kaps. twarde, 80 mg, 120 szt.,	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie
Z RSS		[redacted]	[redacted]	[redacted]		bezpłatnie

CZN – cena zbytu netto; CH – cena hurtowa, CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; RSS – instrument podziału ryzyka, WLF – wysokość limitu finansowania

* CH – cena hurtowa tj. cena zbytu netto leku + marża hurtowa (6%)

- Koszty komparatorów

Wnioskodawca (w rozdziale A.2 AE) przeprowadził oszacowania kosztów jednostkowych substancji czynnych schematów leczenia stanowiących komparatory dla leku Brukinsa. Oszacowania przeprowadzono na podstawie taki źródeł jak: obwieszczenie MZ, dane z serwisu IkarPro, dane z raportów z realizacji programów lekowych w 2024 r., a także przetargów. W modelu przyjęto najniższą wśród oszacowanych na podstawie ww. źródeł cenę za 1 mg poszczególnej substancji czynnej. Szczegółowy opis przeprowadzonych oszacowań oraz źródła znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. A.2. W poniższej tabeli zaprezentowano cenę jednostkową substancji czynnych schematów leczenia obranych jako komparatory w analizie, a także źródeł na podstawie, których dokonano oszacowań.

Tabela 55. Koszty jednostkowe uwzględnionych substancji czynnych (źródło: AE wnioskodawcy)

Substancja	Koszt NFZ za 1 mg (PLN)	Źródło
OBI	6,14	Dane refundacyjne NFZ (portal IkarPro)
IBR	0,68	Dane refundacyjne NFZ (portal IkarPro)**

Substancja	Koszt NFZ za 1 mg (PLN)	Źródło
AKA	1,51	Przetargi
VEN	1,24	Realizacja programu lekowego (raport)*

* taką samą cenę za 1 mg uzyskano z oszacowań na podstawie danych z przetargów, portalu IkarPro oraz raportów o realizacji programów lekowych z 2024 r.

** taką samą cenę za 1 mg uzyskano z oszacowań na podstawie danych z przetargów

Skróty: AKA – akalabrutynib; IBR – ibrutynib; OBI – obinutuzumab RDI – względna intensywność dawki, VEN – wenetoklaks; ZAN – zanubrutynib;

- Koszty podania leków

W analizie ekonomicznej założono, że leki doustne nie będą generować dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem. Natomiast podanie obinutuzumabu, który jest podawany dożylnie w ramach programu lekowego przyjęto na poziomie 884,48 PLN jako świadczenie *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* na podstawie zarządzenia Nr 72/2025/DGL z dnia 4 sierpnia 2025 r. Szczegółowy opis oszacowania znajduje się w rozdz. 3.3.3 AE wnioskodawcy.

- Koszty kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia

Wartość punktową dla kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia zaczerpnięto z Zarządzenia NFZ Nr 72/2025/DGL z dnia 4 sierpnia 2025 r. (*program lekowy – leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (kod zakresu: 03.0000.379.02)*). Natomiast wycenę punktu dla powyższego świadczenia obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2025 r. ważonych wielkością poszczególnych kontraktów (dane zaczerpnięte z Informatora o zawartych umowach NFZ).

W konsekwencji roczny koszt diagnostyki w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w I roku terapii oszacowano na poziomie 7 298,67 PLN, a w II i kolejnych latach terapii na poziomie 6 191,98 PLN.

Szczegółowy opis przeprowadzonych oszacowań oraz koszty monitorowania terapii poszczególnych interwencji na cykl leczenia zawiera rozdz. 3.3.4 AE wnioskodawcy.

- Koszty monitorowania stanu pacjentów po zakończeniu leczenia

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania pacjentów nieotrzymujących aktywnego leczenia. Założono, że tacy pacjenci odbywają wizyty kontrolne raz na 3 miesiące, a koszt wizyty określono na podstawie wyceny świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu – świadczenia w zakresie onkologii* zgodnie z Zarządzeniem Nr 60/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lipca 2025 r. na poziomie 136,15 PLN. Szczegółowy opis oszacowań znajduje się w rozdz. 3.3.5 AE wnioskodawcy.

- Koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza (TLS, tumor lysis syndrome)

Z uwagi na zapisy programu lekowego B.79 wskazujące na konieczność oceny ryzyka zespołu rozpadu guza przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem VEN, wnioskodawca uwzględnił koszty profilaktyki zespołu.

Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza w podziale na niskie, pośrednie i wysokie ryzyko zaczerpnięto z badań GLOW dla skojarzenia IBR+VEN oraz z badania CLL14 dla skojarzenia VEN + OBI. Wnioskodawca na podstawie wytycznych PALG dot. leczenia CLL przyjął, że w przypadku ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza w ramach profilaktyki stosuje się rasburykazę w dawce 0,2 mg/kg mc. przez 5 dni (dla wysokiego ryzyka) natomiast z uwagi na niewielkie koszty profilaktyki u pacjentów z niskim i pośrednim ryzykiem pominięto je w ramach analizy.

Koszt rasburykazy przyjęto na podstawie danych refundacyjnych NFZ (portal IkarPro) na poziomie 52,22 PLN za 1 mg, natomiast koszt podania leku przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia *hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach* na poziomie 2 884,79 PLN.

Ostatecznie uwzględniając również masę ciała pacjenta i dawkowanie koszt profilaktyki wysokiego ryzyka TLS przyjęty w analizie dla schematów zawierających VEN oszacowano na poziomie [REDACTED]. Szczegółowe etapy oszacowań zawiera AE wnioskodawcy w rozdz. rozdz. 3.3.6 oraz A.2.

Użyteczności stanów zdrowia

Z uwagi na zastosowaną technikę analityczną tj. [REDACTED], w analizie nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE], w wariancie uwzględniającym RSS, koszty terapii lekiem Brukinsa w horyzoncie rocznym wyniosły [REDAKTOWANE] i były [REDAKTOWANE] od kosztów terapii ibrutynibem oraz [REDAKTOWANE] od terapii akalabrutynibem, natomiast terapia zanubrutynibem była [REDAKTOWANE] od terapii wenetoklaks + obinutuzumab oraz [REDAKTOWANE] od terapii wenetoklaks + ibrutynib. W wariancie bez RSS terapia zanubrutynibem była [REDAKTOWANE] w porównaniu z każdym obranym komparatorem.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56 Wyniki analizy [REDAKTOWANE] dla porównania ZAN vs komparator w horyzoncie rocznym w wariancie z i bez RSS

Parametr	ZAN	IBR	AKA	VEN+OBI	VEN+IBR
Z RSS					
Koszt leków [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt całkowity [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt inkrementalny ZAN vs komparator [PLN]	I	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Bez RSS					
Koszt leków [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt całkowity [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt inkrementalny ZAN vs komparator [PLN]	-	190 142,00	183 235,00	88 364,00	71 124,00

AKA – akalabrutynib; IBR – ibrutynib; RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme), VEN+IBR – wenetoklaks + ibrutynib, VEN+OBI – wenetoklaks + obinutuzumab, ZAN – zanubrutynib

Z kolei koszty terapii lekiem Brukinsa w wariancie z RSS w horyzoncie dwuletnim wyniosły [REDAKTOWANE] i były [REDAKTOWANE] od kosztów terapii ibrutynibem, [REDAKTOWANE] od kosztów terapii akalabrutynibem oraz [REDAKTOWANE] od kosztów terapii wenetoklaksem + obinutuzumabem, natomiast terapia zanubrutynibem była [REDAKTOWANE] od terapii wenetoklaksem + ibrutynibem. W wariancie bez RSS terapia zanubrutynibem była [REDAKTOWANE] od każdego z uwzględnionych komparatorów.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57 Wyniki analizy [REDAKTOWANE] dla porównania ZAN vs komparator w horyzoncie dwuletnim w wariancie z i bez RSS

Parametr	ZAN	IBR	AKA	VEN+OBI	VEN+IBR
Z RSS					
Koszt leków [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt całkowity [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt inkrementalny ZAN vs komparator [PLN]	I	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Bez RSS					
Koszt leków [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt całkowity [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt inkrementalny ZAN vs komparator [PLN]	-	371 230,00	357 744,00	371 890,00	314 180,00

AKA – akalabrutynib; IBR – ibrutynib; RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme), VEN+IBR – wenetoklaks + ibrutynib, VEN+OBI – wenetoklaks + obinutuzumab, ZAN – zanubrutynib

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wartość ceny zbytu netto leku Brukinsa dla której koszt terapii z zastosowaniem poszczególnego komparatora jest taki sam jak koszt terapii ZAN jest [REDAKTOWANE] niż zaproponowana przez wnioskodawcę CZN ZAN dla następujących porównań:

[REDAKTOWANE]

Natomiast wartość ceny zbytu netto leku Brukinsa dla której koszt terapii z zastosowaniem poszczególnego komparatora jest taki sam jak koszt terapii ZAN jest [REDAKTOWANE] niż zaproponowana przez wnioskodawcę CZN ZAN dla następujących porównań:

[REDAKTOWANE]

Szczegółowe progowe ceny zbytu netto zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 58 Wyniki analizy progowej dla porównania ZAN vs komparator w horyzoncie rocznym i dwuletnim w wariancie z i bez RSS

Parametr	Długość horyzontu	IBR	AKA	VEN+OBI	VEN+IBR
Z RSS*					
Progowa cena zbytu netto dla porównania ZAN vs komparator [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Bez RSS					
Progowa cena zbytu netto dla porównania ZAN vs komparator [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

AKA – akalabrutynib; IBR – ibrutynib; RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme), VEN+IBR – wenetoklaks + ibrutynib, VEN+OBI – wenetoklaks + obinutuzumab, ZAN – zanubrutynib

* zaktualizowane wartości po uzupełnieniach wymagań minimalnych

Cena wynikająca z art. 13 ustawy o refundacji

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera badania randomizowanego dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowana przez Wnioskodawcę cena zgodna z art. 13 jest tożsama z ceną progową oszacowaną na podstawie analizy [REDAKTOWANE].

Biorąc pod uwagę powyższe, cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku to cena dla porównania [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano 3 alternatywne wartości parametrów analizy:

- dyskontowanie na poziomie 0% (dla dwuletniego horyzontu analizy),
- masa ciała pacjenta na poziomie [REDAKTOWANE] (wariant min),
- masa ciała pacjenta na poziomie [REDAKTOWANE] (wariant maks).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości w horyzoncie rocznym w wariancie z RSS wykazała [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu alternatywnych parametrów masy ciała pacjentów. Szczegółowe wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 59 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ZAN vs komparator w horyzoncie rocznym w wariancie z RSS

Scenariusz analizy Porównanie	Koszt inkrementalny wariantu podstawowego [PLN]	Wariant minimalny	Wariant maksymalny		
		Koszt inkrementalny [PLN]	% zmiana wzgl. sc. podst.*	Koszt inkrementalny [PLN]	% zmiana wzgl. sc. podst.*
ZAN vs IBR					
ZAN vs AKA					
ZAN vs VEN+OBI					
ZAN vs VEN +IBR					

AKA – akalabrutynib; IBR – ibrutynib; RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme), VEN+IBR – wenetoklaks + ibrutynib, VEN+OBI – wenetoklaks + obinutuzumab, ZAN – zanubrutynib

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości w horyzoncie dwuletnim w wariancie z RSS wykazała przy uwzględnieniu alternatywnych parametrów masy ciała pacjentów. Natomiast przy uwzględnieniu dyskontowania na poziomie 0% zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy nastąpi wydatków płatnika dla porównań ZAN vs IBR oraz ZAN vs AKA o ok. , ZAN vs VEN+ OBI o ok. , natomiast dla porównania ZAN vs VEN+IBR oszacowano wydatków płatnika o ok. . Szczegółowe wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 60 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ZAN vs komparator w horyzoncie dwuletnim w wariancie z RSS

Scenariusz analizy Porównanie	Koszt inkrementalny wariantu podstawowego [PLN]	Dyskontowanie 0%		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
		Koszt inkrementalny wariantu podstawowego [PLN]	% zmiana wzgl. sc. podst.	Koszt inkrementalny [PLN]	% zmiana wzgl. sc. podst.	Koszt inkrementalny [PLN]	% zmiana wzgl. sc. podst.
ZAN vs IBR							
ZAN vs AKA							
ZAN vs VEN+OBI							
ZAN vs VEN +IBR							

AKA – akalabrutynib; IBR – ibrutynib; RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme), VEN+IBR – wenetoklaks + ibrutynib, VEN+OBI – wenetoklaks + obinutuzumab, ZAN – zanubrutynib

Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS zaprezentowano w AE wnioskodawcy w rozdz. A.1.3.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 61. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Uwzględniona w analizie ekonomicznej populacja to dorośli, uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) albo chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Należy jednak zwrócić uwagę, iż populacja wnioskowana jest węższa niż wskazano w dokumencie AE. Szczegółowy komentarz w tym zakresie zawarto w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał [REDACTED]
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wnioskodawca przeprowadził oszacowania z uwzględnieniem dwóch wariantów długości horyzontu: rocznego i dwuletniego. Biorąc pod uwagę, iż w badaniu SEQUOIA okres interwencji w kohorcie bez del17p dla ZAN: wynosi 60,5 mies., a w kohorcie z del17p: ZAN: 30 mies., a także biorąc pod uwagę niedojrzałość danych z badania, zasadnym wydaje się przetestowanie dłuższego horyzontu analizy niż dwa lata.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	[REDACTED]	[REDACTED]
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK/NIE	Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: w wariancie uwzględniającym horyzont roczny i w wariancie dwuletnim. W przypadku wariantu obejmującego roczny horyzont nie uwzględniono dyskontowania, natomiast w przypadku horyzontu dwuletniego uwzględniono dyskontowanie dla kosztów na poziomie 5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd	Z uwagi na [REDACTED] wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- Główne badanie kliniczne dla ZAN (SEQUOIA) zostało przeprowadzone w populacji nieco węższej niż populacja wnioskowana, gdyż kryteria kwalifikacji do ww. badania nie uwzględniały chorych z tzw. subpopulacji FIT. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż zgodnie ze stanowiskiem EMA dowody naukowe pochodzące z badania SEQUOIA są wystarczające do uzasadnienia stosowania ZAN w całej populacji pacjentów z CLL/SLL w pierwszej linii leczenia.
- Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych zostały zaczerpnięte z przeprowadzonej analizy klinicznej. Ograniczenia analizy klinicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Zmiany w odpowiednich dokumentach wpłyną na zmiany wyników przeprowadzonych obliczeń.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków

- W modelu dostarczonym przez wnioskodawcę istnieją błędy makra, które uniemożliwiają weryfikację poprawności oszacowań i zgodności z wynikami zaprezentowanymi w analizie ekonomicznej w przypadku wariantu [REDACTED].
- Brak jest możliwości wyznaczenia realnej ceny za 1 mg substancji takich jak ibrutynib i wenetoklaks [REDACTED]

Z tego względu nie ma możliwości weryfikacji czy rzeczywisty koszt za 1 mg ibrutynibu w czasie obowiązywania refundacji ibrutynibu będzie niższy niż przyjęty w analizie wnioskodawcy

- Lek Brukinsa stosuje się do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Biorąc pod uwagę, iż w badaniu SEQUOIA okres interwencji w kohorcie 1 (bez del17p) dla ZAN: wynosi 60,5 mies., a w kohorcie 2 (z del17p) 30 mies., a także biorąc pod uwagę niedojrzałość danych z badania, jak również długoletni przebieg choroby, zasadnym wydaje się przetestowanie dłuższego horyzontu analizy niż dwa lata.

- W analizie ekonomicznej wnioskodawca określił populację docelową jako dorośli, uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) albo chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Natomiast zgodnie ze zleceniem i projektem opisu programu lekowego przewiduje się rozszerzenie wskazań objętych refundacją dla zanubrutynibu o chorych:
 - w 1 linii leczenia zanubrutynibem w monoterapii u pacjentów bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) o subpopulację FIT (usunięcie warunku wystąpienia przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia w 1 linii z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)) oraz rozszerzenie dla całej 1. linii o populację chorych z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL);
 - w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym inhibitorem BTK w monoterapii w ramach leczenia 1. linii w PL B.79 dodanie możliwości zmiany leczenia na zanubrutynib w monoterapii w ramach PL pod warunkiem, że nie stwierdza się oporności lub cech progresji choroby, a pacjent spełniał pierwotnie kryteria kwalifikacji do leczenia zanubrutynibem w ramach leczenia 1. linii.

Biorąc pod uwagę powyższe populacja określona w ramach analizy ekonomicznej jest szersza niż wnioskowana i obejmuje również pacjentów, u których lek Brukinsa jest już obecnie finansowana.

- W ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono kosztu przeprowadzenia badania histopatologicznego zajętej tkanki w przypadku chłoniaka z małych limfocytów B w momencie rozpoznania lub progresji chłoniaka u pacjentów stosujących ZAN. Należy zwrócić uwagę, iż w ramach proponowanych zmian w PL B.79 w sekcji „badania przy kwalifikacji” wprowadzono wymaganie przeprowadzenia badania histopatologicznego zajętej tkanki w przypadku chłoniaka z małych limfocytów B w momencie rozpoznania lub progresji chłoniaka.

Walidacja modeli

Tabela 62 Walidacja modelu farmakoekonomicznego

Walidacja	Model CMA
Walidacja wewnętrzna	(...) Przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.
Walidacja konwergencji	W wyniku przeglądu systematycznego Wnioskodawcy odnaleziono 2 analizy ekonomiczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu. W odnalezionym opracowaniu Nie 2024 przeprowadzono porównanie z interwencją, która nie została uwzględniona jako komparator w niniejszej analizie. Zatem nie przeprowadzono walidacji konwergencji na podstawie odnalezionej publikacji. Ponadto odnaleziono na stronie AOTMiT również analizę dla ZAN przeprowadzoną m.in. w I linii terapii dla populacji UNFIT (populacji stanowiąca subpopulację niniejszej analizy), w której dla porównania z IBR, AKA oraz VEN + OBI przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Ze względu na metodykę przeprowadzonych analiz (niniejszej analizy oraz analizy opublikowanej na stronie AOTMiT) nie przeprowadzono walidacji konwergencji w oparciu o odnalezioną analizę.
Walidacja zewnętrzna	

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili porównanie uwzględnionych przez wnioskodawcę cen za 1 mg substancji czynnych przyjętych komparatorów [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli zaprezentowano oszacowania analizy minimalizacji kosztów [REDACTED]

Tabela 63 Wyniki analizy [REDACTED] dla porównania ZAN vs VEN+OBI w horyzoncie rocznym i dwuletnim z uwzględnieniem RSS w wariancie ceny za 1 mg obinutuzumabu przyjętej przez wnioskodawcę oraz w wariancie [REDACTED]

Parametr	ZAN	Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy	
		VEN+OBI	
Horyzont roczny			
Koszt leków [PLN]			
Koszt całkowity [PLN]			
Koszt inkrementalny ZAN vs komparator [PLN]			
Horyzont dwuletni			

Parametr	ZAN	Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy	
		VEN+OBI	
Horyzont roczny			
Koszt leków [PLN]			
Koszt całkowity [PLN]			
Koszt inkrementalny ZAN vs komparator [PLN]			

Skróty: OBI – obinutuzumab, RSS – instrument podziału ryzyka, VEN – wenetoklaks, ZAN – zanubrutynib

W poniższej tabeli zaprezentowano porównanie oszacowanych progowych cen zbytu netto dla porównania ZAN vs VEN+OBI oszacowanej w wariancie podstawowym wnioskodawcy

Szczegółowe ceny zawiera poniższa tabela.

Tabela 64 Porównanie progowych cen zbytu netto dla porównania ZAN vs VEN+OBI w horyzoncie rocznym i dwuletnim z uwzględnieniem RSS w wariancie podstawowym wnioskodawcy i

Skróty: OBI – obinutuzumab, RSS – instrument podziału ryzyka, VEN – wenetoklaks, ZAN – zanubrutynib

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego zanubrutynib (ZAN, Brukinsa) w populacji dorosłych uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) albo chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL, na którą składają się dwie subpopulacje: UNFIT oraz FIT.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia (ze względu na sposób finansowania interwencji uwzględnionych w analizie wyniki z obu perspektyw są tożsame).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze, tj. scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że lek Brukinsa jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu jedynie w subpopulacji UNFIT (pacjenci niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR: fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab). W scenariuszu nowym założono, że ZAN będzie finansowany w analizowanym wskazaniu dodatkowo również w subpopulacji FIT. W ramach BIA nie uwzględniono refundacji zanubrutynibu w ramach 2 i kolejnych linii leczenia, w których lek jest aktualnie refundowany.

Wnioskodawca przyjął, że zanubrutynib będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1166.2 Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – zanubrutynib.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Na populację docelową analizy (dorośli uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) albo z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL)) składają się dwie subpopulacje:

- UNFIT - aktualnie finansowana w ramach PL B.79, pacjenci z przeciwwskazaniami do rozpoczęcia leczenia schematem FCR zdefiniowanymi jako:
 - wiek 65 lat i powyżej,
 - wiek 18–64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów:
 - klirens kreatyniny (CrCL): ≥ 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 (wymagającej doustnej antybiotykoterapii potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta);
- oraz FIT, która jest obecnie nierefundowana ze środków publicznych.

Liczbę (i prognozę) nowych pacjentów, u których zdiagnozowano CLL w latach 2004-2027 oszacowano kompilując dane dotyczące liczby nowych zachorowań na CLL z publikacji Didkowska 2016, dane ze strony

Otwarte Dane oraz dane z 2 analiz weryfikacyjnych AOTMiT: dot. leku Imbruvica (AWA nr OT.4351.2.2016⁷⁾ i Calquence (AWA nr OT.423.1.37.2023⁸⁾). Na podstawie danych GUS (2014–2023) oraz publikacji Didkowska 2016 dokonano także prognozy liczby zgonów w latach 2024–2027 (metodą regresji liniowej) celem oszacowania liczby pacjentów z CLL w Polsce żyjących na koniec każdego roku w latach 2004–2027. W następnym kroku oszacowano liczbę nowych pacjentów jako różnicę liczby pacjentów z CLL w danym roku oraz liczby żyjących pacjentów na koniec roku poprzedniego.

Następnie na podstawie krzywej TTFT (czas do pierwszej terapii, ang. time-to-first-treatment) z badania Nabhan 2016, która określa odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach od postawienia diagnozy CLL, dokonano ekstrapolacji danych na horyzont 15-letni metodą regresji logarytmicznej i obliczono odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach od diagnozy CLL.

Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (subpopulacja UNFIT) określono na podstawie badań Leblond 2018 i Lech-Marańda 2022 (74%). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oszacowań.

Tabela 65 Liczebność populacji docelowej, źródło analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy

Parametr	Odsetek	2026	2027
Liczba nowo rozpoznanych pacjentów z CLL rozpoczynających leczenie w danym roku, w tym	-	1 444	1 452
Liczba pacjentów z subpopulacji FIT	26%	373	376
Liczba pacjentów z subpopulacji UNFIT	76%	1 070	1 076

Udziały

Udziały interwencji stosowanych aktualnie u pacjentów z populacji docelowej oraz prognozę udziałów w przypadku finansowania zanubrutynibu w subpopulacji FIT ze środków publicznych przeprowadzono w oparciu o dane dostępne na portalu Zdrowe dane dotyczące liczby pacjentów z podziałem na linie leczenia w programie lekowym leczenia chorych na białaczkę limfocytową oraz na podstawie danych refundacyjnych z realizacji programu lekowego B.79 (z portalu IkarPro). Przyjęto, że w kolejnych cyklach jednakowa liczba pacjentów populacji docelowej będzie rozpoczynać leczenie poszczególnymi schematami terapeutycznymi zgodnie z założonym w danym roku rozpowszechnieniem. W przypadku scenariusza nowego przyjęto, że [REDACTED].

Tabela 66 Udziały poszczególnych w subpopulacji FIT/UNFIT, źródło analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy

⁷ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4457-056-2016-zlc?highlight=WyJpbWJydXZpY2EiClwNTQxMzq2ODEXNzAzOCxpWJydXZpY2EiClwNTQxMzq2ODEXNzAzNSxpWJydXZpY2EiXQ==>

⁸ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8202-104-2023-zlc?highlight=WyJiYWxxdWVuY2UiXQ==>

Pozostałe parametry

Masę ciała, dawkowanie i RDI przyjęto jak w AE (rozdz. 6.2.2 niniejszej AWA). Czas trwania terapii przyjęto zgodnie z zapisami PL.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia,
- koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów po przerwaniu leczenia,
- koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza.

W analizie uwzględniono proponowane zasady umowy podziału ryzyka. Obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem pełnych kosztów terapii w rozważanym horyzoncie czasowym (w scenariuszu podstawowym nie uwzględniono przerywania leczenia). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.7 AWB Wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min-max)	II rok (zakres min-max)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	789*	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 444 (FIT: 373; UNFIT: 1 070)	1 452 (FIT: 376; UNFIT: 1 076)
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* dane za 2024 r.;

** W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z subpopulacji FIT nie otrzymuje leczenia ZAN.

z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 6,99 mln PLN i ok. 23,54 mln PLN odpowiednio w I. roku i II. roku analizy bez uwzględnienia RSS. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS^)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt ZAN (subpopulacja FIT)				
Koszt ZAN (subpopulacja UNFIT)				
Koszt ZAN (suma)				
Koszty pozostałe*				
Razem				
Scenariusz nowy				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS [^])	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt ZAN (subpopulacja FIT)				
Koszt ZAN (subpopulacja UNFIT)				
Koszt ZAN (suma)				
Koszty pozostałe*				
Razem				
Koszty inkrementalne				
Koszt ZAN (subpopulacja FIT)				
Koszt ZAN (subpopulacja UNFIT)				
Koszt ZAN (suma)				
Koszty pozostałe*				
Razem			6,99	23,54

* koszty pozostałe obejmują koszty pozostałych leków (), koszty podania, koszty monitorowania w trakcie leczenia, koszty profilaktyki TLS, koszty monitorowania po przerwaniu leczenia

[^] wyniki przy braku uwzględnienia RSS dotyczą tylko subpopulacji FIT, ponieważ ZAN w subpopulacji UNFIT jest aktualnie refundowany i w obliczeniach dla tej subpopulacji wykorzystano koszt ZAN przy uwzględnieniu RSS

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, zakładającą zmienność następujących parametrów:

- liczba zgonów z powodu CLL:
 - A0 - regresja z uwzględnieniem wszystkich danych,
 - A1 - średnia z ostatnich 3 dostępnych lat,
 - A2 - regresja bez uwzględnienia 3 ostatnich lat;
- czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia:
 - B0 - odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii na podstawie badania Nabhan 2016,
 - B1 - odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii na podstawie badania Martinez-Trillos 2018,
 - B2 - odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii na podstawie badania Parikh 2014;
- odsetek pacjentów leczonych IBR w I linii leczenia:
 - C0 - dane NFZ dla IBR na podstawie danych odnośnie realizacji programu lekowego,
 - C1 - dane NFZ dla AKA na podstawie danych z portalu Zdrowe dane;

- masa ciała:

- przerywanie terapii:

- G0 - brak przerywania terapii;
- G1 - roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii: 1%;
- G2 - roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii: 10%;

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w BIA Wnioskodawcy, rozdz. A.2.2.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 69. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych oraz danych literaturowych. Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych stosujących lek Brukinsa w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego w I linii leczenia (tylko populacja FIT) wynosi [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (a w populacji UNFIT –już podlegającej refundacji - odpowiednio [redacted]). Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję – prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak, szacuje, że w I linii leczenia CLL leczonych zanubrutynibem w populacji FIT i UNFIT będzie ok. 100 pacjentów (w odpowiedzi na dodatkowe pytanie prof. Jurczak napisał, że: <i>Ta liczba może być jednak większa. Moje szacunki pochodzą z ośrodków referencyjnych, gdzie większość pacjentów będzie leczona w ramach terapii ograniczonych w czasie. Niemniej w małych ośrodkach, lekarze mogą uznać, że wolą stosować mniej kłopotliwe BTKi (nie wymaga tak dokładnego monitorowania). Stąd w skali całego kraju, może należy liczbę 100 zwiększyć do nawet 200</i>), natomiast w przypadku SLL będzie to 10 pacjentów. Komentarz w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Udziały interwencji stosowanych aktualnie u pacjentów z populacji docelowej oraz prognozę udziałów w przypadku finansowania zanubrutynibu w subpopulacji FIT ze środków publicznych przeprowadzono w oparciu o dane dostępne na portalu Zdrowe dane dotyczące liczby pacjentów z podziałem na linie leczenia w programie lekowym leczenia chorych na białaczkę limfocytową oraz na podstawie danych refundacyjnych z realizacji programu lekowego B.79 (z portalu IkarPro).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Wybór wnioskodawcy jest zgodny z opinią prof. dr hab. n. med. Wojciecha Jurczaka, ale nie uwzględnia immunochemioterapii (BR), która została wskazana przez eksperta jako jedyny schemat, który stosują obecnie pacjenci z SLL. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z opinią eksperta liczba pacjentów z SLL leczonych ZAN to 10 osób.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Dane NFZ nie pozwalają na weryfikację oszacowań Wnioskodawcy, gdyż w ramach PL B.79 ZAN stosowany jest w I i II linii leczenia, a oszacowania Wnioskodawcy obejmują tylko I linię leczenia.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Biorąc pod uwagę prognozowaną liczebność populacji docelowej zadeklarowana liczba opakowań leku we wniosku jest wystarczająca na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegóły w rozdz. 6.2.2

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych oraz danych literaturowych. Każda prognoza oparta na danych historycznych jest obciążona ryzykiem, błędem prognozy lub rozbieżnością względem przyszłej praktyki klinicznej.

Komentarz analityków AOTMiT: Projekt PL B.79 przewiduje rozszerzenie populacji leczonej zanubrutynibem o dorosłych pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych bez przeciwskażeń do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), a także o nieleczonych chorych na chłoniaka z małych limfocytów B (SLL). Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, liczba pacjentów nowozdiagnozowanych z CLL rozpoczynających leczenie ZAN w populacji FIT to odpowiednio [redacted]

Należy zauważyć, że pacjenci z SLL są klasyfikowani pod tym samym kodem ICD-10 co CLL, aczkolwiek Wnioskodawca w BIA nie rozróżnia, jaką część populacji stanowią pacjenci z SLL.

Zgodnie z danymi NFZ, liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 wyniosła 4 556 w 2024 r. i 4 933 do końca października 2025 r., ale należy zauważyć, że obejmuje ona zarówno pacjentów leczonych w I jak i kolejnych liniach leczenia. Z kolei liczba pacjentów leczonych ZAN w ramach PL B.79 w 2025 r. (do 31.10.2025 r.) wyniosła 895 pacjentów (I i II linia leczenia razem). W 2024 r. liczba ta wyniosła 594.

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak, ekspert ankietowany przez Agencję, szacuje, że populacja dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL) to 15 000 pacjentów, a SLL to nie więcej niż 5% wszystkich przypadków CLL (300 pacjentów). Z kolei liczba nowych zachorowań w Polsce rocznie to 2050 pacjentów (CLL i SLL). Zdaniem prof. Jurczaka w I linii leczenia CLL leczonych zanubrutynibem w populacji FIT i UNFIT będzie prawdopodobnie 100 pacjentów (ekspert zaznacza, że liczba 100 wynika z przypisania 50% przypadków leczonych BTKi do zanubrutynibu, nie precyzując jednak ilu chorych będzie kwalifikować się jako FIT, a ilu UNFIT), lecz liczba ta może osiągnąć nawet 200 w skali całego kraju (cyt.: „(...) na zanubrutynib będzie przypadać ok. 100 chorych (połowa z wszystkich u których będziemy stosować BTKi)).

Ta liczba może być jednak większa. Moje szacunki pochodzą z ośrodków referencyjnych, gdzie większość pacjentów będzie leczona w ramach terapii ograniczonych w czasie. Niemniej w małych ośrodkach, lekarze mogą uznać, że wolą stosować mniej kłopotliwe BTKi (nie wymaga tak dokładnego monitorowania). Stąd w skali całego kraju, może należy liczbę 100 zwiększyć do nawet 200.” Oszacowania eksperta są [REDAKTOWANE] niż oszacowania Wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy prognozowana liczba nowych zachorowań na CLL w Polsce w latach 2026-2027 wyniosła 1 994 i 2 006 osób, więc jest to liczba zbliżona do wskazanej przez eksperta.

Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnia nie tylko populację FIT, ale także UNFIT (obie w ramach I. linii leczenia). W APD zaznaczono, że *raport HTA obejmuje całą populację pacjentów z CLL kwalifikującą się do leczenia pierwszej linii. Takie podejście pozwala na przedstawienie pełnego i kompleksowego obrazu zastosowania zanubrutynibu w populacji docelowej. Należy jednak zaznaczyć, że populacja z CLL z przeciwwskazaniami do leczenia FCR (UNFIT) dla zanubrutynibu stanowiła już przedmiot oceny Agencji i jest obecnie objęta refundacją, w związku z czym populację docelową stanowią wyłącznie pacjenci z subpopulacją FIT.*

- *Liczba zdiagnozowanych pacjentów z CLL w latach 2012–2024 uwzględniona przy oszacowaniu liczebności populacji wykazują stabilny trend wzrostowy w latach 2014-2019 oraz zaburzenie tego trendu między rokiem 2013 i 2014 (z niezidentyfikowanych przyczyn, potencjalnie związanych ze sposobem raportowania danych) i w latach 2020-2022 (z powodu pandemii COVID 19). W konsekwencji w celu przeprowadzenia prognozy konieczne było przeprowadzenie regresji w oparciu o okres ze stabilnym trendem, a następnie skorygowanie danych o przeszacowania związane z zaburzeniem trendu.*
- *Koszty ponoszone przez płatnika publicznego w analizowanej populacji docelowej oszacowano bez uwzględnienia przerywania terapii. Przyjęte założenie nie ma wpływu na wnioski płynące z przeprowadzonej analizy, niemniej jednak przeprowadzono w tym zakresie analizy wrażliwości.*

Komentarz analityków AOTMiT: w kosztach nie uwzględniono zanubrutynibu stosowanego w ramach II i kolejnych linii leczenia w PL B.79 (obecnie refundowany w ramach PL B.79), aczkolwiek wniosek refundacyjny nie obejmuje drugiej linii leczenia.

[REDAKTOWANE] *Udziały leków określono w oparciu o dane dostępne na portalu Zdrowe dane dotyczące liczby pacjentów z podziałem na linie leczenia w programie lekowym leczenia chorych na białaczkę limfocytową oraz na podstawie danych refundacyjnych z realizacji PL B.79. Ostatni dostępny zakres danych obejmował rok 2024, w którym do programu wprowadzono dwa nowe schematy terapeutyczne: ZAN (w populacji UNFIT) oraz VEN + IBR (w całej populacji docelowej).* [REDAKTOWANE]

Komentarz analityków AOTMiT: Zdaniem analityków Agencji, rozkład udziałów leków w PL jest kluczowym parametrem, niemniej jednak parametr ten został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych odniósł się go kwestii braku uwzględnienia wpływu populacji SLL w analizie wpływu na budżet. Wnioskodawca podkreślił, że *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. Również w publikacji Lech Marańda 2022 wykorzystanej w obliczeniach autorzy publikacji w ramach przewlekłej białaczki limfocytowej wskazują, że w rzeczywistości jest to zarówno CLL, jak i SLL. Wnioskodawca podkreśla również, że zmiany w programie lekowym odnośnie dopisania rozpoznania SLL nie będą miały wpływu na liczebność populacji wskazanej we wniosku. Prof. Jurczak ekspert ankietowany przez AOTMiT oszacował, że zanubrutynib stosować będzie 10 pacjentów, wskazując również, że uwzględnienie w ramach PL B.79 w 1 linii leczenia zanubrutynibem pacjentów z SLL wpłynie marginalnie na wielkość populacji leczonej w ramach programu.*

- Należy też zauważyć, że proponowana treść programu lekowego wprowadza możliwość zastosowania leku Brukinsa w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia innym inhibitorem BTK w monoterapii w ramach leczenia 1. linii - *lekarz prowadzący może podjąć decyzję o zmianie leczenia na zanubrutynib w monoterapii w ramach programu lekowego pod warunkiem, że nie stwierdza się oporności lub cech progresji choroby, a pacjent spełniał pierwotnie kryteria kwalifikacji do leczenia zanubrutynibem w ramach leczenia 1. Linii.* W ramach szacowanej populacji pacjentów w BIA nie uwzględniono, jaka liczba pacjentów mogłaby zastosować zanubrutynib w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia innym inhibitorem BTK (i jednocześnie bez cech progresji czy oporności na leczenie). Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wyjaśnił, że „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 – [REDACTED]
- W analizie przyjęto, iż refundacja w ocenianym wskazaniu rozpocznie się 1 stycznia 2026 r. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wyjaśnia, że „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] W związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji wyników w przeprowadzonej analizie wpływu na budżet.”
- W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono obliczenia własne z uwzględnieniem [REDACTED] – ze względu na znikomy wpływ na wyniki BIA odstąpiono od przedstawienia tych wyników.
- Ze względu na błąd makra Visual Basic w modelu farmakoekonomicznym brak jest możliwości weryfikacji wyników oraz danych wejściowych w wariancie bez uwzględnienia RSS.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy nie wykazała konieczności przeprowadzenia obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak, Kierownik Poddziału Nowotworów Układu Chłonnego (NIO Kraków) zgłosił uwagi do programu lekowego z zakresie kwestii kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie oraz monitorowanie bezpieczeństwa leczenia.

Prof. Jurczak zwraca uwagę na konieczność uproszczenia zapisów dot. kryteriów kwalifikacji, ponadto prof. Jurczak zaznacza, że monitorowanie leczenia może odbywać się rzadziej niż proponuje program lekowy. Ekspert nie zgłosił uwag do pozostałych zapisów proponowanego programu lekowego.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70 Uwagi eksperta klinicznego do zapisów programu lekowego

Ekspert	Część programu	Uwagi
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak Kierownik Poddziału leczenie chorób limfoproliferacyjnych, Kliniki Onkologii Klinicznej	Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Proponuję poprawić kryteria kwalifikacji, które są niepotrzebnie zawikłane – w zupełności wystarczy napisać, że do programu lekowego z Zanubrutynibem można kwalifikować wszystkich chorych z CLL wcześniej nieleczonych, jak i tych ze wznową opornością procesu.
	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	Jak wyżej
	Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	Badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy terapii, a następnie co najmniej 1 raz na 3 miesiące". Biorąc pod uwagę szybkość odpowiedzi na leczenie, można bez uszczerbku dla chorych ograniczyć konieczność co miesięcznej kontroli do pierwszych 3 miesięcy leczenia

Uwagi analityków AOTMiT

Uwagi analityków Agencji dot. kryteriów kwalifikacji do programu lekowego w kontekście dodatkowej prośby MZ w ramach zlecenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71 Uwagi analityków Agencji do zapisów programu lekowego

Część programu	Dodatkowa prośba MZ wskazana w ramach zlecenia	Uwaga
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie 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: 1) w 1. linii leczenia: a) pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV: – ibrutynib w monoterapii; b) pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53): – akalabrutynib w monoterapii - albo – obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem - albo – wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem - albo – zanubrutynib w monoterapii (chorym na przewlekłą białaczkę	Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii wskazał, iż w przypadku wprowadzenia w programie zapisów dotyczących rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)/chłoniaka z małych limfocytów B (SLL) – zapisy te powinny dotyczyć wszystkich terapii w programie, a nie jedynie przedmiotowej terapii zanubrutynibem w 1. linii leczenia, ponieważ w rekomendacjach NCCN i EHA/ESMO obie jednostki traktowane są tak samo z uwagi na identyczną biologię choroby, różnią się jedynie początkowymi lokalizacjami, a w klasyfikacji WHO obie jednostki wpisane są jako jedna, tj. chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma.	Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego warunków dotyczących kwalifikacji do leczenia w populacji pacjentów z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) dotyczy jedynie zanubrutynibu. Natomiast Konsultant Krajowy w ramach uwag do programu lekowego na etapie konsultacji zgłosiła konieczność ujednolicenia zapisów dla wszystkich terapii w programie lekowym. Należy jednak podkreślić, że procedowany wniosek refundacyjny dotyczy jedynie zanubrutynibu i rozszerzenia programu lekowego B.79 o pacjentów z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) tylko dla tej substancji czynnej, a nie

Część programu		Dodatkowa prośba MZ wskazana w ramach zlecenia	Uwaga
	limfocytową/chłoniaka z małych limfocytów B) albo – ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem;		wszystkich substancji w ramach programu lekowego. Prof. Jurczak poparł zdanie KK w zakresie ujednolicenia zapisów dla wszystkich substancji w programie lekowym. Szczegóły przedstawiono w podrozdziale „Uwagi dodatkowe” niniejszej AWA.
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia	(...)1.2.5. zanubrutynib w monoterapii 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych limfocytów B.		

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Brukinsa (zanubrutynib) we wnioskowanych wskazaniach, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Kanada - <https://www.cda-amc.ca>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.12.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Brukinsa, zanubrutynib.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 6 agencji HTA: NICE 2023 (Wielka Brytania), SMC (2023) (Szkocja), CDA-AMC 2023 (Kanada), PBAC 2023 (Australia), HAS 2023 (Francja) i IQWIG (Niemcy).

Wszystkie analizowane agencje HTA wydały rekomendacje w sprawie finansowania leku Brukinsa u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL. Szczegółowy zakres oceny (wskazanie / populacja) nie były jednak spójne – część z agencji HTA w rekomendacjach odnosiła się również szczegółowo do genetycznych czynników ryzyka (NICE 2023, HAS 2023, IQWIG 2023).

W pozytywnej rekomendacji NICE uznano, że zanubrutynib jest efektywny kosztowo wyłącznie w populacji pacjentów z CLL wysokiego ryzyka, czyli z delecją 17p lub mutacją TP53, a także u chorych bez del17p/mTP53 UNFIT, którzy nie mogą być leczeni schematami FCR lub BR. W tych grupach lek uznano za uzasadnioną opcję terapeutyczną

W pozytywnej rekomendacji PBAC w 2023 stwierdzono, że zanubrutynib może być stosowany u wszystkich pacjentów uprzednio nieleczonych z CLL/SLL, nie tylko u tych, którzy nie kwalifikują się do schematów chemioimmunoterapii opartych na fludarabinie. Komisja podkreśliła równowagę zanubrutynibu względem wenetoklaksu z obinutuzumabem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, wskazując przy tym konieczność wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka oraz dopasowania kosztów do poziomu komparatora.

Komitety SMC w 2023 r. wydał rekomendację pozytywną, jednakże pod warunkiem zawężenia populacji. Uznano, że zanubrutynib stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w klasie inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona u pacjentów z CLL niekwalifikujących się do leczenia chemioimmunoterapią. Lek uznano za wartościowe rozszerzenie opcji terapeutycznych dostępnych w grupie inhibitorów BTK.

Kanadyjska agencja CDA-AMC w 2023 r. przedstawiła pozytywną, lecz warunkową rekomendację. Uznała, że zanubrutynib może stanowić alternatywę dla pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, zwłaszcza u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii opartych na fludarabinie. Zwrócono uwagę na korzystny profil bezpieczeństwa oraz wygodę stosowania leku, podkreślając jednocześnie, że jego cena powinna być niższa niż koszt terapii ibrutynibem lub akalabrutynibem.

Francuska agencja HAS w 2023 r. pozytywnie oceniła zanubrutynib, lecz wyłącznie w określonych subpopulacjach. Za zasadne uznano jego stosowanie u pacjentów z del17p lub mutacją TP53, a także u osób bez tych zaburzeń genetycznych, które jednocześnie nie kwalifikują się do pełnej dawki fludarabiny. HAS wskazała, że w pozostałych grupach brak jest wystarczających dowodów na istotną korzyść kliniczną. Terapia została zakwalifikowana do pełnego poziomu finansowania.

W ocenie IQWIG wykazano niewymierną, ale obecną dodatkową korzyść terapeutyczną zanubrutynibu w porównaniu ze schematem bendamustyna z rytuksymabem, jednak dotyczyło to wyłącznie pacjentów uprzednio nieleczonych, bez wysokiego ryzyka genetycznego oraz niekwalifikujących się do terapii FCR. W grupach chorych kwalifikujących się do FCR lub posiadających czynniki wysokiego ryzyka nie stwierdzono dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania leku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 72. Rekomendacje refundacyjne dla leku Brukinsa (zanubrutynib)

Organizacja, rok	Wskazanie / populacja	Rekomendacja
NICE 2023 (Wielka Brytania)	Pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni (I linia): - z del17p lub mTP53 lub - pacjenci bez del17p/mTP53 UNFIT niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR / BR lub - CLL nawracający lub oporny na leczenie	Rekomendacja: pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> - W przypadku nielezonego CLL, pomimo niepewności, zanubrutynib jest efektywny kosztowo lub pozwala na oszczędności w porównaniu ze standardowymi metodami leczenia tylko w przypadku CLL wysokiego ryzyka lub CLL niskiego ryzyka, gdy FCR lub BR są niewskazane lub nieskuteczne. Dlatego zanubrutynib zalecany jest tylko w tych populacjach. - W przypadku osób z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, pomimo niepewności, zanubrutynib jest opłacalny lub pozwala na oszczędności w porównaniu ze standardowymi metodami leczenia. Dlatego zanubrutynib zalecany jest tylko w tych populacjach.
SMC 2023 (Szkocja)	<u>Populacja wnioskowana:</u> pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni <u>Populacja rekomendowana:</u> pacjenci z CLL niekwalifikujący się do leczenia chemioimmunoterapią	Rekomendacja: pozytywna pod warunkiem zawężenia populacji docelowej <u>Uzasadnienie:</u> Zanubrutynib stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w klasie inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona w tym wskazaniu.
CDA-AMC 2023 (Kanada)	Pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni oraz niekwalifikujący się do leczenia schematami opartymi na fludarabinie	Rekomendacja: pozytywna warunkowa ZAN oceniono w leczeniu I linii CLL, uwzględniając dwie grupy pacjentów: bez czynników wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do terapii FCR, oraz z czynnikami wysokiego ryzyka, u których FCR jest nieskuteczne. <u>Uzasadnienie:</u> Wg CDA-AMC ZAN może stanowić alternatywę terapeutyczną, szczególnie w przypadkach, w których możliwość leczenia innymi inhibitorami BTK jest ograniczona. Odwołano się do wyników analizy klinicznej: gdzie wykazano ZAN nad BR w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Choć dane porównawcze z innymi inhibitorami BTK i terapiami opartymi na VEN są ograniczone, ZAN może być preferowany ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa i doustną formę podania. Dodatkowo, analiza ekonomiczna oparta na cenach jawnych IBR i AKA wskazuje na potencjalne oszczędności w porównaniu do IBR i AKA. CDA-AMC sugeruje uwzględnienie również poufnych cen komparatorów, aby potwierdzić utrzymanie opłacalności ZAN. W rekomendacji odniesiono się również do kwestii niezaspokojonej potrzeby pacjentów: komitet uznał potrzebę zapewnienia większej liczby opcji terapeutycznych dla pacjentów z CLL, w szczególności terapii lepiej tolerowanych i charakteryzujących się korzystnym profilem toksyczności w porównaniu z obecnie stosowaną chemioterapią immunologiczną oraz inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Przy cenie zanubrutynibu podanej przez sponsora oraz cenach ibrutynibu i akalabrutynibu podanych do publicznej wiadomości, zanubrutynib był tańszy niż ibrutynib i akalabrutynib. Ponieważ zanubrutynib jest uważany za równie skuteczny jak ibrutynib i akalabrutynib, całkowity koszt leku Brukinsa powinien być niższy od kosztu ibrutynibu lub akalabrutynibu. Warunki pozytywnej rekomendacji obejmują m.in. szczegółowe kryteria rozpoczęcia / zaprzestania leczenia ZAN (tj. status sprawności, określenie czasu leczenia, badania dodatkowe) i nie zawężają w sposób istotny populacji wnioskowanej.
PBAC 2023 (Australia)	<u>Populacja wnioskowana:</u> pacjenci z CLL / SLL uprzednio nieleczeni oraz niekwalifikujący się do leczenia schematami chemioimmunoterapii opartymi na fludarabinie <u>Populacja rekomendowana:</u> pacjenci z CLL / SLL uprzednio nieleczeni	Rekomendacja: pozytywna z rozszerzeniem populacji wnioskowanej (rozszerzenie o chorych z przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) lub chłoniaka z małych komórek limfocytowych (SLL) u pacjentów wcześniej nieleczonych) <u>Uzasadnienie:</u> PBAC uznało komparator (wenetoklaks+obinutuzumab) za odpowiedni. PBAC uznał, że konieczne będzie zawarcie porozumienia zawierającego instrument dzielenia ryzyka (RSS) w celu zarządzania ryzykiem związanym z dłuższym niż przewidywano w modelu czasem trwania leczenia zanubrutynibem oraz wcześniejszym zastosowaniem leku u pacjentów niespełniających kryteriów iwCLL wymaganych do rozpoczęcia leczenia. Stwierdzono, że opłacalność stosowania zanubrutynibu byłaby akceptowalna, gdyby jego koszt został zminimalizowany do poziomu wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem. Uznano, że dotychczasowe kryteria kwalifikacji do leczenia VEN+OBI (m.in. wynik w skali CIRS) nie są adekwatne dla terapii celowanych. Uznano, iż uwzględnianie wyniku CIRS w ograniczeniach dotyczących terapii CLL/SLL nie ma już znaczenia

Organizacja, rok	Wskazanie / populacja	Rekomendacja
		klinicznego, ponieważ wynik ten został opracowany w celu oceny zdolności pacjenta do tolerowania chemioterapii immunologicznej i ma mniejsze znaczenie w przypadku leków celowanych. W związku z tym decyzja o zastosowaniu ZAN powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem cech biologicznych choroby i ryzyka narządowego, bez ograniczania populacji do pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chemioimmunoterapią opartą na fludarabinie. Odwolano się do wyników analizy klinicznej (porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zanubrutynibu w stosunku do wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem oparto na pośrednim porównaniu leczenia zanubrutynibem w badaniu SEQUOIA z leczeniem wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem w badaniu CLL-14). PBAC uznał, że dane kliniczne w odpowiednim stopniu potwierdzają niegorszą skuteczność i bezpieczeństwo ZAN względem skojarzenia VEN+OBI, choć podkreślono niepewność wynikającą z porównań pośrednich i niedojrzałości danych, zwłaszcza w zakresie przeżycia całkowitego. Uwzględniono również pozytywne opinie pacjentów i klinicystów dotyczące łatwości stosowania, dobrej tolerancji, ograniczenia wizyt szpitalnych i poprawy jakości życia.
HAS 2023 (Francja)	Pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni oraz bez del17p i/lub mTP53, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny LUB z del17p i/lub mTP53	Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniem populacji 1) Decyzja pozytywna dotycząca refundacji w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy nie byli wcześniej leczeni, w tym: - u pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53, niekwalifikujących się do leczenia pełną dawką fludarabiny; - u pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53. 2) Decyzja pozytywna w sprawie refundacji w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie. 3) Decyzja negatywna w zakresie refundacji w leczeniu dorosłych pacjentów z LLC, wcześniej nieleczonych, bez delecji 17p lub mutacji TP53 i kwalifikujących się do leczenia fludarabiną. <u>Uzasadnienie:</u> 1) Korzyść kliniczna: • Komisja HAS uznała, że ZAN ma istotną wartość kliniczną: - w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy nie byli wcześniej leczeni, wyłącznie w przypadku delecji 17p i/lub mutacji TP53 lub u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną; - w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie. • Uznano niewystarczającą korzyść kliniczną leku Brukinsa: W przypadku wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53, kwalifikujących się do leczenia fludarabiną. 2) Komitet HAS uznał również niewielką (IV) poprawę świadczonych usług medycznych (ASMR): - U pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną, Brukinsa (zanubrutynib) zapewnia, podobnie jak Imbruvica (ibrutynib), poprawę skuteczności leczenia (ASMR IV) w porównaniu ze schematem rytuksymab-bendamustyna. - W przypadku nawrotowej/opornej na leczenie CLL: Brukinsa (zanubrutynib) zapewnia niewielką poprawę skuteczności leczenia (ASMR IV) w porównaniu z ibrutynibem w obecnej strategii terapeutycznej u dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie. 3) Komitet HAS uznał brak (V) poprawy świadczonych usług u pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53. Biorąc pod uwagę: - wyniki uzyskane z nieporównawczej kohorty pacjentów w badaniu SEQUOIA; - braku możliwości wyciągnięcia wniosków dotyczących korzyści płynących ze stosowania zanubrutynibu w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami, zarówno pod względem skuteczności, jak i tolerancji, ze względu na brak danych porównawczych; W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej proponowany poziom finansowania: 100%.
IQWiG 2023 (Niemcy)	Populacja wnioskowana: pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni	Ocena dodatkowej korzyści klinicznej • Istnieje pewna niewymierna dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania zanubrutynibu w porównaniu z bendamustyną + rytuksymabem u dorosłych

Organizacja, rok	Wskazanie / populacja	Rekomendacja
	Populacja rekomendowana: pacjenci z CLL bez genetycznych czynników ryzyka, niekwalifikujący się do leczenia FCR	pacjentów z wcześniej nieleczonym CLL, którzy nie mają genetycznych czynników ryzyka i którzy nie kwalifikują się do terapii FCR. • Ze względu na niewystarczające dane nie wykazano dodatkowych korzyści ze stosowania zanubrutynibu u pacjentów bez genetycznych czynników ryzyka, którzy kwalifikują się do terapii FCR, oraz u pacjentów z genetycznymi czynnikami ryzyka.

Skróty: ACA – akalabrutynib, ASMR – poprawa w świadczeniu usług medycznych (fr.: Amélioration du Service Médical Rendu); BR - schemat chemioterapii uwzględniający bendamustynę i rytuksymab, BTK - kinaza tyrozynowa Brutona, CDA-AMC - Canadian Drug Agency, CLL - przewlekła białaczka limfocytowa, FCR - schemat fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, HAS - Haute Autorité de Santé; IBR – ibrutynib, IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, iwCLL - kryteria odpowiedzi na leczenie wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, NICE – National Institute for Health and Care Excellence; OBI – obinutuzumab, PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; RSS - instrument dzielenia ryzyka, SLL - chłoniak z małych komórek limfocytowych, SMC - Scottish Medicines Consortium, SMR – świadczona usługa medyczna (fr.: service médical rendu)VEN – wenetoklaks, ZAN – zanubrutynib

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 73. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak			
Belgia	Tak	Tak			
Bułgaria	Tak	Tak			
Chorwacja	Tak	Tak			
Cypr	Tak	Nie			
Czechy	Tak	Tak			
Dania	Tak	Tak			
Estonia	Nie	Nie dotyczy			
Finlandia	Tak	Tak			
Francja	Tak	Tak			
Grecja	Tak	Tak			
Hiszpania	Tak	Tak			
Holandia	Tak	Tak			
Irlandia	Tak	Tak			
Islandia	Tak	Tak			
Liechtenstein	Tak	Tak			
Litwa	Tak	Tak			
Luksemburg	Tak	Tak			
Łotwa	Nie	Nie dotyczy			
Malta	Nie	Nie dotyczy			
Niemcy	Tak	Tak			
Norwegia	Tak	Tak			
Portugalia	Tak	Tak			
Rumunia	Tak	Nie			
Słowacja	Nie	Nie dotyczy			
Słowenia	Tak	Tak			
Szwajcaria	Tak	Tak			
Szwecja	Tak	Tak			
Węgry	Nie	Nie dotyczy			
Włochy	Tak	Tak			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Brukinsa jest refundowany w 23 krajach UE i EFTA.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza Ekonomiczna	Analiza ekonomiczna. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów B z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®) Kraków, wrzesień 2025 (aktualizacja grudzień 2025)
Analiza Kliniczna	Analiza kliniczna. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów B z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®) Kraków, wrzesień 2025 (aktualizacja grudzień 2025)
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów B z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®) Kraków, wrzesień 2025 (aktualizacja grudzień 2025)
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na budżet. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów B z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®) Kraków, wrzesień 2025 (aktualizacja grudzień 2025)
Pismo ws niespełnienia wymagań minimalnych	Brukinsa, zanubrutynibum, kaps. twarde, 80 mg, 120 szt., GTIN: 08720598340112, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści ustalonego programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)”. Pismo z dnia 26.11.2025 r., znak sprawy: OTOW.423.2.3.2025.9.AM.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Brukinsa, zanubrutynibum, kaps. twarde, 80 mg, 120 szt., GTIN: 08720598340112, w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)”. Pismo z dnia 05.01.2026 r. dotyczące uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 26.11.2025 r.
Uzupełnienie analiz	UZUPEŁNIENIE ANALIZ O DANE OPUBLIKOWANE PO DACIE ZŁOŻENIA WNIOSKU. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów B z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®) Kraków 2025.
Badania pierwotne i wtórne	
SEQUOIA	
Brown 2020	Brown J, Robak T, Ghia P. (2020) Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del (17p): follow-up results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) trial. Blood 136:11–12.
Brown 2023	rown J., Munir T., Shadman M. et al. (2023) Zanubrutinib vs. bendamustine + rituximab (BR) in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: extended follow-up of the SEQUOIA Study (abstract: 1548812). Leukemia & Lymphoma 64(suppl 1):S66–S67.
Ghia 2023	Ghia P, Barnes ,Gisoo, Yang ,Keri, Tam ,Constantine S., Robak ,Tadeusz, Brown ,Jennifer R., Kahl ,Brad S., Tian ,Tian, Szeto ,Andy, Paik ,Jason C., Shadman M and. (2023) Health-related quality-of-life in treatment-naïve CLL/SLL patients treated with zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab. Current Medical Research and Opinion 39(11):1505–1511.
Shadman 2024	Shadman M, Munir T, Robak T, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Tian T, Szeto A, Korolkiewicz R, Tam CS, Jurczak W. (2024) Sustained Superiority of Zanubrutinib vs Bendamustine + Rituximab in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (TN CLL): 5-Year Follow-Up of Cohort 1 from the SEQUOIA Study. Blood 144(Supplement 1):3249–3249.
Shadman 2025	Shadman M, Munir T, Robak T, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Šimkovič M, Österborg A, Laurenti L, Walker PA, Opat SS, Ciepluch H, Greil R, Hanna M, et al. (2025) Zanubrutinib Versus Bendamustine and Rituximab in Patients With Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Median 5-Year Follow-Up of SEQUOIA. JCO 43(7):780–787.
Shadman 2025a	Shadman M., Tam C. S., Ghia P. et al. (2025) SEQUOIA 5-year follow-up in arm C: frontline zanubrutinib monotherapy in patients with del(17p) and treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). EHA Dostęp: https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4160640/mazyar.shadman.sequoia.5-year.follow-up.in.arm.c.frontline.zanubrutinib.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3Dzanubrutinib%2Bcll (data dostępu: 22.01.2026 r.)
Tam 2021	Tam C, Robak T, Ghia P, Kahl B, Walker P, Janowski W. (2021) Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. Haematologica 106(9):2354–2363.
Tam 2022	Tam C, Brown J, Kahl B, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W. (2022) Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology 23(8):1031–1043.
Tam 2025	Tam C. S., Ghia P., Shadman M. et al. (2025) SEQUOIA 5-year follow-up in arm C: Frontline zanubrutinib monotherapy in patients with del(17p) and treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). Presentation. ASCO Dostęp: https://www.asco.org/videos-slides/VIDEOSANDSLIDES246007 (data dostępu: 22.01.2026 r.)
	Tam et al. (2025) SEQUOIA 5-year Follow-up in Arm C: Frontline Zanubrutinib Monotherapy in Patients with del(17p) and Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (PS1565, Presented at the EHA2025 Congress; June 12-15, 2025; Milan, Italy. Data originally presented at the 2025 ASCO Annual Meeting; May 30-June 3, 2025; Chicago, IL, USA. Poster to abstract 7011).

Shadman 2025	Tam CS, Anderson MA, Simkovic M, Ghia P, Flinn IW, Laribi K, Opat SS, Cull G, Munir T, Österborg A, Tedeschi A, Wang M (Der Y, Szeto AH, Allewelt H, Salmi T, et al. (2025) Zanubrutinib in the treatment of patients with del(17p) and/or TP53 CLL/SLL: analysis across clinical studies. <i>Blood Advances</i> bloodadvances.2025015986. 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 2025 Society of Hematologic Oncology; September 3-6, 2025, Houston, TX (Poster CLL-769). Dostęp: https://www.beonemedinfo.com/CongressDocuments/Shadman_BGB-3111-304_Fit_vs_Unfit_SOHO_Poster_2025.pdf (10.12.2025).
	i metoda jakościowa
ALLIANCE	Woyach JA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. <i>N Eng J Med</i>. 2018;379(26):2517-28, DOI: 10.1056/NEJMoa1812836. Protocol for: Woyach JA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. <i>N Eng J Med</i>. 2018;379(26):2517-28, DOI: 10.1056/NEJMoa1812836. Allan J. N., Wierda W. G., Siddiqi T. et al. (2021) S147 Primary analysis of the fixed-duration cohort from phase 2 CAPTIVATE study of first-line ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. <i>HemaSphere</i> 5(S2):27–28. Allan JN, Flinn IW, Siddiqi T, Ghia P, Tam CS, Kipps TJ, Barr PM, Camburn AE, Tedeschi A, Badoux XC, Jacobs R, Kuss BJ, Trentin L, Zhou C, Szoke A, et al. (2022) Abstract CT028: Fixed-duration (FD) ibrutinib (Ibr) + venetoclax (Ven) for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in patients (pts) with high-risk features: phase 2 CAPTIVATE study. <i>Cancer Research</i> 82(12_Supplement):CT028–CT028. Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Kuss BJ, Badoux XC, Barrientos JC, Tedeschi A, Opat S, Flinn IW, Gonzalez Barca E, Jacobs R, Szafer-Glusman E, Zhou C, Szoke A, Wierda WG, et al. (2022) Treatment Outcomes after Undetectable MRD with First-Line Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven): Fixed Duration Treatment (Placebo) Versus Continued Ibr with up to 5 Years Median Follow-up in the CAPTIVATE Study. <i>Blood</i> 140(Supplement 1):224–227. Ilan JN, Flinn IW, Siddiqi T, Ghia P, Tam CS, Kipps TJ, Barr PM, Elinder Camburn A, Tedeschi A, Badoux XC, Jacobs R, Kuss BJ, Trentin L, Zhou C, Szoke A, et al. (2023) Outcomes in Patients with High-Risk Features after Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax: Phase II CAPTIVATE Study in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> 29(14):2593–2601. Barr PM, Tedeschi A, Wierda WG, Allan JN, Ghia P, Vallisa D, Jacobs R, O'Brien S, Grigg AP, Walker P, Zhou C, Ninomoto J, Krigsfeld G, Tam CS. (2022) Effective Tumor Debulking with Ibrutinib Before Initiation of Venetoclax: Results from the CAPTIVATE Minimal Residual Disease and Fixed-Duration Cohorts. <i>Clinical Cancer Research</i> 28(20):4385–4391. Barr PM, Allan JN, Siddiqi T, Wierda WG, Tam CSL, Moreno CD, Tedeschi A, Szafer-Glusman E, Zhou C, Abbazio C, Dean JP, Szoke A, Ghia P. (2023) Fixed-duration ibrutinib + venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): 4-y follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. <i>JCO</i> 41(16_suppl):7535–7535.
CAPTIVATE	Barrientos J. C., Barr P.M., Mato A. R. et al. (2022) PB1878 Cross-trial analysis of fixed-duration ibrutinib (I) plus venetoclax (V) vs fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>HemaSphere</i> 6(S3):3275–3276. Croner L. J., Allan J. N., Jain N. et al. (2022) P670 Absence of BTK, BCL2, and PLCG2 mutations in relapsing chronic lymphocytic leukemia (CLL) after first-line treatment with fixed-duration ibrutinib (I) plus venetoclax. <i>HemaSphere</i> 6:1090–1091. EUCTR2016-002293-12-ES. Phase 2 Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002293-12/results (data dostępu: 22.01.2026 r.) Ghia P., Tam C., Siddiqi T. et al. (2018) S806 Ibrutinib lead-in followed by venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia; phase 2 captivate early safety and efficacy results. <i>HemaSphere</i> 2(S1):351. Ghia P, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, Barr PM, Tedeschi A, Trentin L, Bannerji R, Jackson S, Kuss B, Moreno C, Szafer-Glusman E, Russell K, et al. (2021) Fixed-duration (FD) first-line treatment (tx) with ibrutinib (I) plus venetoclax (V) for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): Primary analysis of the FD cohort of the phase 2 captivate study. <i>JCO</i> 39(15_suppl):7501–7501. Ghia P, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Kuss BJ, Opat S, Flinn IW, Badoux XC, Tedeschi A, Gonzalez-Barca E, Pagel JM, Jacobs R, Barrientos J, Szafer-Glusman E, Zhou C, et al. (2021) First-Line Treatment with Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): 2-Year Post-Randomization Disease-Free Survival (DFS) Results from the Minimal Residual Disease (MRD) Cohort of the Phase 2 Captivate Study. <i>Blood</i> 138(Supplement 1):68–68. Ghia P, Wierda WG, Barr PM, Kipps TJ, Siddiqi T, Allan JN, Hunter Z, Zhou C, Szoke A, Dean JP, Tam CS. (2023) Relapse after First-Line Fixed Duration Ibrutinib + Venetoclax: High Response Rates to Ibrutinib Retreatment and Absence of BTK Mutations in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with up to 5 Years of Follow-up in the Phase 2 Captivate Study. <i>Blood</i> 142(Supplement 1):633–633.

Ghia P., Allan J., Siddiqi T. et al. (2023) P617 Fixed-duration (FD) ibrutinib + venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): 4-Y follow-up from FD cohort of phase 2 CAPTIVATE study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386446/paolo.ghia.fixed-duration.28fd29.ibrutinib.2B.venetoclax.for.first-line.treatment.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3DCAPTIVATE> (data dostępu: 22.01.2026 r.)

Ghia P., Wierda, W.G.; Barr, P.M. et al. (2025) S156 Final analysis of fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 captivate study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4159233/paolo.ghia.final.analysis.of.fixed-duration.ibrutinib.2B.venetoclax.for.chronic.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3DCAPTIVATE> (data dostępu: 22.01.2026 r.)

Ghia P, Barr PM, Allan JN, Siddiqi T, Tedeschi A, Kipps TJ, O'Brien SM, Jacobs R, Badoux XCA, Trentin L, Lasica M, Carney D, Elinder Camburn A, De La Serna Torroba J, Szafer-Glusman E, et al. (2025) Final analysis of fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 CAPTIVATE study. *JCO* 43(16_suppl):7036–7036.

Jacobs R., William W., Barr P.M. et al. (2024) P675 Outcomes in high-risk subgroups after fixed-duration ibrutinib+venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: up to 5.5 years of follow-up in the phase 2 CAPTIVATE study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/420739/ryan.jacobs.outcomes.in.high-risk.subgroups.after.fixed-duration.ibrutinib.2B.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3DCAPTIVATE> (data dostępu: 22.01.2026 r.)

Moreno, C.; Wierda, W.G.; Barr, P.M. et al. (2022) P669 Fixed-duration (FD) ibrutinib + venetoclax for first-line of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): 3-year follow-up from phase 2 CAPTIVATE study FD cohort. *HemaSphere* 6:1088–1089.

Moreno C, Solman IG, Tam CS, Grigg A, Scarfò L, Kipps TJ, Srinivasan S, Mali RS, Zhou C, Dean JP, Szafer-Glusman E, Choi M. (2023) Immune restoration with ibrutinib plus venetoclax in first-line chronic lymphocytic leukemia: the phase 2 CAPTIVATE study. *Blood Advances* 7(18):5294–5303.

NA. (2021) Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: 1-Year Disease-Free Survival Results From the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 19(1_suppl 4):14–15.

NCT02910583 (2016). Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma (CLL / SLL) (Captivate). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02910583?term=CAPTIVATE%20OR%20GLOW&aggFilters=results:with&rank=10> (data dostępu: 22.01.2026 r.)

Siddiqi T; Tam CS; Allan JN et al. (2020) S158 First-line ibrutinib (IBR) + venetoclax (VEN) for patients (PTS) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): efficacy and safety results from captivate MRD cohort. *HemaSphere* (4):32–33.

Siddiqi T, Tam CS, Wierda WG, Ghia P, Kipps TJ, Tedeschi A, Gonzalez-Barca E, Szafer-Glusman E, Zhou C, Neumayr LD, Allan JN. (2023) Abstract CT166: Similar outcomes regardless of post-randomization treatment with ibrutinib or ibrutinib + venetoclax in the phase 2 CAPTIVATE study of first-line ibrutinib + venetoclax in CLL. *Cancer Research* 83(8_Supplement):CT166–CT166.

Solman I., Mali R.S., Scarfo L. et al. (2022) S144 Immune restoration and synergistic activity with first-line (1L) ibrutinib (IBR) plus venetoclax (VEN): translational analyses of CAPTIVATE patients with CLL. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357008/isabelle.solman.immune.restoration.and.synergistic.activity.with.first-line.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3DCAPTIVATE> (data dostępu: 22.01.2026 r.)

Tam CS, Siddiqi T, Allan JN, Kipps TJ, Flinn IW, Kuss BJ, Opat S, Barr PM, Tedeschi A, Jacobs R, Badoux XC, Ghia P, Sukbuntherng J, Salem AH, Russell K, et al. (2019) Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): Results from the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study. *Blood* 134(Supplement_1):35–35.

Tam CSL; Allan JN; Siddiqi T et al. (2021) Captivate primary analysis of first-line treatment with fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/ small lymphocytic lymphoma (SLL). *Hematological Oncology* 39:66–68.

Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, Barr PM, Tedeschi A, Trentin L, Bannerji R, Jackson S, Kuss BJ, Moreno C, Szafer-Glusman E, Russell K, et al. (2022) Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* 139(22):3278–3289.

Wierda WG, Siddiqi T, Flinn I, Badoux XC, Kipps TJ, Allan JN, Tedeschi A, Pagel JM, Kuss BJ, González Barca E, Ghia P, Eckert K, Zhou C, Ninomoto J, Dean JP, et al. (2018) Phase 2 CAPTIVATE results of ibrutinib (ibr) plus venetoclax (ven) in first-line chronic lymphocytic leukemia (CLL). *JCO* 36(15_suppl):7502–7502.

Wierda WG, Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A, Badoux XC, Kuss BJ, Jackson S, Moreno C, Jacobs R, Pagel JM, Flinn IW, Zhou C, et al. (2020) Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 1-Year Disease-Free Survival (DFS) Results From the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study. *Blood* 136(Supplement 1):16–17.

Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A, Badoux XC, Kuss BJ, Jackson S, Moreno C, Jacobs R, Pagel JM, Flinn I, Pak Y, Zhou C, et al. (2021) Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *JCO* 39(34):3853–3865.

Wierda W; Allan JN; Siddiqi T et al. (2021) Fixed-duration (FD) first-line treatment with ibrutinib plus venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: primary analysis of the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. *Leukemia & Lymphoma* 62(sup1):S127.

Wierda, W.G.; Barr, P.M.; Siddiqi, T. et al. (2022) Fixed-duration (FD) ibrutinib (I) + venetoclax (V) for first-line (1L) treatment (tx) of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): Three-year follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study (abstract 7519). *Journal of Clinical Oncology* 40(16 suppl):7519.

Wierda WG, Jacobs R, Barr PM, Allan JN, Siddiqi T, Tedeschi A, Kipps TJ, O'Brien SM, Badoux XC, Visentin A, Lasica M, Carney D, Elinder Camburn A, De la Serna J, Szafer-Glusman E, et al. (2024) CLL-057 Outcomes in High-Risk Subgroups After Fixed-Duration Ibrutinib (Ibr) + Venetoclax (Ven) for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): Up to 5.5 Years of Follow-Up in the Phase 2 CAPTIVATE Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 24:S342.

Wierda WG, Jacobs R, Barr PM, Allan JN, Siddiqi T, Tedeschi A, Kipps TJ, O'Brien SM, Badoux XC, Visentin A, Lasica M, Carney D, Elinder Camburn A, De La Serna Torroba J, Szafer-Glusman E, et al. (2024) Outcomes in high-risk subgroups after fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): Up to 5.5 years of follow-up in the phase 2 CAPTIVATE study. *JCO* 42(16_suppl):7009–7009.

Wierda WG, Jacobs R, Barr PM, Allan JN, Siddiqi T, Tedeschi A, Kipps TJ, O'Brien SM, Badoux XC, Visentin A, Lasica M, Carney DA, Elinder Cambrun A, De la Serna J, Szafer Glusman E, et al. (2024) Consistently High 5.5-Year Progression-Free Survival (PFS) Rates in Patients with and without Bulky Baseline Lymphadenopathy ≥ 5 Cm Are Associated with High Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD4) Rates after First-Line Treatment with Fixed-Duration Ibrutinib + Venetoclax for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) in the Phase 2 CAPTIVATE Study. *Blood* 144(Supplement 1):1869–1869.

Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, Olivieri S, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer K-A, Sivchev L, Niemann CU, Schwarzer A, Loscertales J, Weinkove R, et al. (2024) Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. *Blood* 144(18):1924–1935.

Al-Sawaf O, Locher BN, Christen F, Robrecht S, Zhang C, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer KA, Fustero C, Hablesreiter R, Seymour JF, Blombery P, Bullinger L, et al. (2024) Clonal Hematopoiesis in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Fixed-Duration Venetoclax-Obinutuzumab or Chlorambucil-Obinutuzumab: Insights from the Randomized CLL14 Trial. *Blood* 144(Supplement 1):4613–4613.

Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, Kotak A, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer K-A, Chyla B, Paulson JN, et al. (2023) Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Communications* 14(1):2147.

Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, Kotak A, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer K-A, Chyla B, Paulson JN, et al. (2023) Author Correction: Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Communications* 14(1):6724.

CLL14

Al-Sawaf et al. (2023) Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. *Leukemia & Lymphoma* 64(sup1):S113.

Al-Sawaf et al. (2023) Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/387845/othman.al-sawaf.venetoclax-obinutuzumab.for.previously.untreated.chronic.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dobinutuzumab%2Bvenetoclax> (data dostępu: 22.01.2026 r.)

Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, Kotak A, Chang N, Fink A-M, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer K-A, Chyla B, Eichhorst B, Jiang Y, Stilgenbauer S, Hallek M, et al. (2022) S148: Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 5-year results of the randomized CLL14 study. *HemaSphere* 6:49–50.

Al-Sawaf et al. (2022) Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 5-year results of the randomized CLL14 study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357012/othman.al-sawaf.venetoclax-obinutuzumab.for.previously.untreated.chronic.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dobinutuzumab%2Bvenetoclax> (data dostępu: 22.01.2026 r.)

Martens et al. (2024) Acalabrutinib ± Obinutuzumab (A, A+O) vs Obinutuzumab + Chlorambucil (O+Clb) in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-Up of ELEVATE-TN. *Oncology Research and Treatment* 47(suppl 1):113–114.

ELEVATE-TN

Martens U, Sharman J, Egyed M. (2022) Acalabrutinib ± Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil bei therapienaiver chronischer lymphatischer Leukämie: ELEVATE-TN 5-Jahres Follow-up. *Oncology research and treatment* (45):16–17

Martens et al. (2022) Acalabrutinib± Obinutuzumab vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 5-Year Follow-Up of ELEVATE-TN. *Oncology Research and Treatment* 45(Suppl. 1):165–166.

- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik AP, Patel K, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Hughes M, Fogliato LM, Herishanu Y, Banerji V, Follows GA, Walker PA, et al. (2025) Acalabrutinib-Obinutuzumab Improves Survival vs Chemotherapy in treatment-naïve CLL in the 6-year Follow-up of ELEVATE-TN. *Blood* 2024024476.
- Sharman JP, Miranda P, Roos J, Emeribe U, Cai L, Liljas B, Gaitonde P. (2023) Quality-adjusted survival time without symptoms or toxicity of acalabrutinib with or without obinutuzumab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 64(7):1243–1252.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Patel K, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Hughes M, Fogliato LM, Herishanu Y, Banerji V, Follows G, Walker PA, et al. (2023) Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. *Blood* 142(Supplement 1):636–639.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliato LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, et al. (2022) Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 36(4):1171–1175.
- Sharman et al. (2022) P666 Acalabrutinib ± obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: 5-year follow-up of ELEVATE-TN. *HemaSphere* 6(S3):1082.
- Follows G, Ferrajoli A, Byrd JC, Shaw B, Nozaki K, Stewart K, Palhares De Miranda PAP, Sharman JP. (2023) Elevate-TN: Impact of First-Year Dose Modifications in Patients with Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Acalabrutinib. *Blood* 142(Supplement 1):4645–4645.
- Munir Talha, Girvan Sean, Cairns David A., Bloor Adrian, Allsup David, Varghese Abraham M., Gohil Satyen, Paneesha Shankara, Pettitt Andrew, Eyre Toby, Fox Christopher P., Forconi Francesco, Balotis Constantine, Pemberton Nicholas, Sheehy Oonagh, et al. (2025) Measurable Residual Disease–Guided Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* DOI: 10.1056/NEJMoa250434.
- Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, Pettitt A, Patten P, Forconi F, Schuh A, Fox C, Elmusharaf N, Gatto S, Kennedy B, Gribben J, Pemberton N, Sheehy O, Preston G, et al. (2022) S145: The combination of ibrutinib plus venetoclax results in a high rate of MRD negativity in previously untreated CLL: the results of planned interim analysis of the phase III NCRI FLAIR trial. *HemaSphere* 6:94–95.
- Eichhorst Barbara, Niemann Carsten U., Kater Arnon P., Fürstenau Moritz, von Tresckow Julia, Zhang Can, Robrecht Sandra, Gregor Michael, Juliusson Gunnar, Thornton Patrick, Staber Philipp B., Tadmor Tamar, Lindström Vesa, da Cunha-Bang Caspar, Schneider Christof, et al. (2023) First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 388(19):1739–1754.
- Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, Tresckow J von, Zhang C, Gregor M, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, Juliusson G, Janssens A, Levin M-D, Cunha-Bang C da, Schneider C, et al. (2024) First-line venetoclax combinations versus chemotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 25(6):744–759.
- Fürstenau M, Ritgen M, Robrecht S, Von Tresckow J, Zhang C, Schilhabel A, Gregor M, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, Juliusson G, Janssens A, Levin M-D, Da Cunha-Bang C, et al. (2023) First-Line Venetoclax Combinations in Fit Patients with CLL: 4-Year Follow-up and NGS-Based MRD Analysis from the Phase 3 GAIA/CLL13 Trial. *Blood* 142(Supplement 1):635–635.
- Fürstenau M, Thus Y, Robrecht S, Mellink C, Van Der Kevie-Kersemakers A-M, Dubois JMN, Von Tresckow J, Patz M, Gregor M, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Levin M-D, Da Cunha-Bang C, Schneider C, et al. (2022) High Karyotypic Complexity and Translocations Are Adverse Prognostic Features in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia without TP53 Aberrations Treated with Venetoclax-Based Time-Limited Combinations. *Blood* 140(Supplement 1):842–845.
- (2024) Correction to *Lancet Oncol* 2024; 25: 744–59. *The Lancet Oncology* 25(7):e284.
- Kater A.P., Owen C., Moreno C. et al. (2021) LB1902 Fixed-duration ibrutinib and venetoclax (I+V) versus chlorambucil plus obinutuzumab (CLB+OBI) for first-line (1L) chronic lymphocytic leukemia (CLL): primary analysis of the phase 3 GLOW study. EHA Dostęp: <https://library.ehawe.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/330172/arnon.p.kater.fixed-duration.ibrutinib.and.venetoclax.28i2Bv29.verus.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DGLow> (data dostęp: 22.01.2026 r.)
- Kater Arnon P., Owen Carolyn, Moreno Carol, Follows George, Munir Talha, Levin Mark-David, Benjamini Ohad, Janssens Ann, Osterborg Anders, Robak Tadeusz, Simkovic Martin, Stevens Don, Voloshin Sergey, Vorobyev Vladimir, Ysebaert Loic, et al. (2022) Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence* 1(7):EVIDoA2200006.
- Kater A; Hodkinson B; Moreno C et al. (2023) Genomic alterations and outcomes with fixed-duration ibrutinib + venetoclax: results from the phase 3 GLOW Study in patients with previously untreated CLL. *Leukemia & Lymphoma* 64(sup1):S172–S173.
- Kater A, Hodkinson B, Moreno C, Munir T, Levin M-D, Niemann C, Qi K, Sinet P, Baeten K, Caces DB, Srinivasan S. (2023) CLL-584 Genomic Alterations and Outcomes With Fixed-Duration Ibrutinib + Venetoclax: Results From the Phase 3 GLOW Study in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 23:S329.
- Kater A; Hodkinson B; Moreno C et al. (2023) P620 Genetic alterations and outcomes with fixed-duration ibrutinib + venetoclax (IBR+VEN): results from the phase 3 GLOW study in patients with previously untreated CLL. EHA Dostęp: <https://library.ehawe.org/eha/2023/eha2023-congress/386449/arnon.p.kater.genetic.alterations.and.outcomes.with.fixed-duration.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DGLow> (data dostęp: 22.01.2026 r.)

Moreno C, Munir T, Owen C, Follows G, Hernandez Rivas J-A, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev VI, Yagci M, Ysebaert L, Qi Q, et al. (2023) First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Cib+O): 55-Month Follow-up from the Glow Study. *Blood* 142(Supplement 1):634–634.

Moreno C, Munir T, Owen C, Follows G, Hernández-Rivas J-Á, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi Q, et al. (2024) CLL-487 First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) vs Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Cib+O): 55-Month Follow-Up From the GLOW Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 24:S356–S357.

Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Österborg A, Robak T, Simkovic M, Stevens D, Voloshin S, Vorobyev VI, Yagci M, Ysebaert L, et al. (2021) First Prospective Data on Minimal Residual Disease (MRD) Outcomes after Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Cib+O) for First-Line Treatment of CLL in Elderly or Unfit Patients: The Glow Study. *Blood* 138(Supplement 1):70–70.

Munir T, Moreno C, Owen C, Follows G, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Osterborg A, Robak T, Simkovic M, Stevens D, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, et al. (2022) CLL-106 First Prospective Data on Minimal Residual Disease Outcomes After Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for First-Line Treatment of CLL in Older Adult or Unfit Patients: The GLOW Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 22:S264–S265.

Munir, T.; Moreno, C.; Owen, C. et al. (2023) Impact of Minimal Residual Disease on Progression-Free Survival Outcomes after Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax Versus Chlorambucil-Obinutuzumab in the GLOW Study. *Journal of Clinical Oncology* 41(21):3689–3699.

Munir T; Niemann C; Moreno C. et al. (2023) Residual disease kinetics among patients treated with first-line fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab: the GLOW study. *British Journal of Haematology* 201(S1):73.

NCT03462719 (2018). A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03462719> (data dostępu: 22.01.2026 r.)

Niemann CU, Munir T, Owen C, Follows G, Hernandez Rivas J-A, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev VI, Ysebaert L, Schuier N, Baeten K, et al. (2024) First-Line Ibrutinib Plus Venetoclax Vs Chlorambucil Plus Obinutuzumab in Elderly or Comorbid Patients (Pts) with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Glow Study 64-Month Follow-up (FU) and Adverse Event (AE)-Free Progression-Free Survival (PFS) Analysis. *Blood* 144(Supplement 1):1871–1871.

Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi K, et al. (2023) Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 24(12):1423–1433.

Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Österborg A, Robak T, Šimkovič M, Voloshin S, Vorobyev VI, Yagci M, Ysebaert L, et al. (2022) Residual Disease Kinetics Among Patients with High-Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Cib+O): The Glow Study. *Blood* 140(Supplement 1):228–230.

Ossorio Prendes, S.; Gimeno, V.; Angel Hernandez Rivas, J. et al. (2024) CLL-479 6-Year Time to Next Treatment (TTNT) Extrapolation Curve for GLOW Study: First-Line Ibrutinib Plus Venetoclax (I+V) Offers Long Treatment-Free Period for Older Adult/Unfit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 24:S355–S356.

Ossorio Prendes, S.; Gimeno V.; Hernandez Rivas J.A. et al. (2024) P699 6-year time to next treatment (TTNT) extrapolation curve for GLOW study: first-line ibrutinib + venetoclax (I+V) offers long treatment-free period for elderly/unfit CLL patients. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/420763/santiago.ossorio.prendes.6-year.time.to.next.treatment.28ttnt29.extrapolation.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DGLOW> (data dostępu: 22.01.2026 r.)

Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, Hillmen P, Coutre SE, Dearden C, Grosicki S, McCarthy H, Li J-Y, Offner F, Moreno C, Zhou C, et al. (2022) Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances* 6(11):3440–3450.

Burger J, Barr P, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Sarma A, Patten PEM, Grosicki S, McCarthy H, Offner F, Szafer-Glusman E, Zhou C, Szoke A, Neumayr L, Dean JP, et al. (2024) CLL-076 Final Analysis of the RESONATE-2 Study: up to 10 Years of Follow-Up of First-Line Ibrutinib Treatment in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 24:S342–S343.

RESONATE-2 Burger JA, Barr PM, Robak T Prof, Owen C, Tedeschi A, Sarma A, Patten PE, Grosicki S, McCarthy H Dr, Offner F, Szafer Glusman E, Zhou C, Szoke A, Neumayr L, Dean JP, et al. (2025) Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment for CLL/SLL. *Blood* 2024028205.

Tedeschi A, Barr PM, Robak T. (2015) Results from the international, randomized phase 3 study of ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-naïve CLL/SLL (resonate-2TM). *Blood* (126):495.

Woyach JA, Barr PM, Kipps TJ, Barrientos JC, Ahn IE, Ghia P, Girardi V, Hsu E, Jermain M, Burger JA. (2023) Characteristics and Clinical Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Receiving Ibrutinib for ≥5 Years in the RESONATE-2 Study. *Cancers* 15(507):

Badania obserwacyjne

Luo 2025 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.

Luo J., Zhang J., Liu L. et al. (2023) Real-World Outcomes of Zanubrutinib Monotherapy in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Retrospective Study. *Blood* 142(S1):6540–6542.

Opracowania wtórne

- Munir 2025a Munir T, Martinez-Calle N, Xu S, Yang K, Ge X, Ali AK, Mohseninejad L, Dobi B, Rakonczi 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
- Munir 2025b Munir T, Mohseninejad L, Rakonczi 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.

Wytyczne kliniczne

- 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. Epub 2024 Jul 3. PMID: 38969011.
- Greek Consensus 2025 Sachanas S., Vassilakopoulos T., Angelopoulou M., Papageorgiou S., Spanoudakis E., Bouzani M., Dimou M., Panagiotidis P. Greek consensus on chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2025, 17(1): e2025014, DOI: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2025.014>
- Lymphoma Research Foundation 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. PMID: 39561376; PMCID: PMC11993837.
- NCCN 2.2026 NCCN Guidelines Version 2.2026 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma
- PTHiT-PALG 2025 Hus, I., Giannopoulos, K., Jamrozak, K., Wolowiec, D., Roliński, J. and 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*, vol. 56, no. 3, pp. 143–172, doi:10.5603/ahp.106584

Wytyczne finansowe

- CDA-AMC 2023 CADTH Reimbursement Recommendation Zanubrutinib (Brukinsa) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0310REC-Brukinsa_KT%20-%20MFJ_KT-meta.pdf (dostęp: 22.01.2026 r.)
- HAS 2023 BRUKINSA (zanubrutynib) - Leucémie lymphoïde chronique (LLC).: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461141/fr/brukinsa-zanubrutinib-leucemie-lymphoide-chronique-llc (dostęp: 22.01.2026 r.)
- IQWiG 2023 Zanubrutinib (previously untreated chronic lymphocytic leukaemia) Addendum to Project A22-130 (dossier assessment).: https://www.iqwig.de/download/a23-41_zanubrutinib_addendum-to-project-a22-130_v1-0.pdf (dostęp: 22.01.2026 r.)
- NICE 2023 Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [TA931].: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta931/resources/zanubrutinib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82615603030981> (dostęp: 22.01.2026 r.)
- PBAC 2023 Zanubrutinib (naïve CLL/SLL): Capsule 80 mg; Brukinsa®.: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/zanubrutinib-tn-cll-psd-03-2023.pdf> (dostęp: 22.01.2026 r.)
- SMC 2023 Zanubrutinib 80 mg hard capsules (Brukinsa®) [SMC2600].: <https://scottishmedicines.org.uk/media/7866/zanubrutinib-brukinsa-abb-final-sept-2023-for-website.pdf> (dostęp: 22.01.2026 r.)

Pozostałe publikacje

- ChPL Brukinsa Charakterystyka Produktu Leczniczego Brukinsa (data ostatniej aktualizacji: 24.11.2025 r.);
- Interna Szczeklika (via. mp.pl) Tadeusz Robak, Bogdan Ochrem, Przewlekła białaczka limfocytowa, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.12> (dostęp: 22.01.2026 r.)
- Nie 2024 Nie J, Liu L, Wu H, Yuan S, Tang K, Wu J. (2024) Cost-Effectiveness of Zanubrutinib Versus Bendamustine and Rituximab in Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Therapeutics* 46(11):877–882.
- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.
- OT.423.1.15.2 023 Wniosek o objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” Analiza weryfikacyjna, Data ukończenia: 6 lipca 2023 r
- Wróbel 2022 prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel, Przewlekła białaczka limfocytowa, <https://podyplomie.pl/onkologia/37407.przewlekla-bialaczka-limfocytowa> (dostęp: 22.01.2026 r.)