

Analiza Problemu Decyzyjnego

Calquence[®] (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Astra Zeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

[Redacted].

Wersja 1.35 – ostatnia aktualizacja dnia 23 lipca 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	10
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Opis problemu zdrowotnego.....	21
2.1 Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)	21
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	22
2.3 Obraz kliniczny.....	23
2.4 Rozpoznanie	24
2.4.1 Diagnostyka molekularna i cytogenetyczna	27
2.4.2 Kryteria rozpoczęcia leczenia wg iwCLL.....	35
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	37
2.6 Epidemiologia	41
2.7 Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej.....	46
2.7.1 Wytyczne kliniczne	47
2.7.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	47
2.7.1.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	47
2.7.1.1.2 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL (PTHIT-PALG-CLL)	49
2.7.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	52
2.7.1.2.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	52
2.7.1.2.1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	54
2.7.1.2.2 European Society for Medical Oncology (ESMO).....	55
2.7.1.2.3 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	57
2.7.1.2.4 Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)	62
2.7.1.2.5 French CLL Study Group (FILO)	63
2.7.1.2.1 Grupo Espanol de Leucemia Linfocitica Cronica (GELLC)	64
2.7.1.2.2 British Society for Haematology (BSH).....	66
2.7.1.2.3 Kanadyjskie wytyczne <i>evidence-based</i>	67
2.7.1.2.4 Croatian Cooperative Group for Hematologic Disease (KROHEM CLL)	67

2.7.1.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	69
2.8	Leczenie CLL w Polsce – status rejestracyjny i refundacyjny	72
3	Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz jakość życia.....	85
4	Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	90
5	Wybór populacji docelowej.....	94
6	Liczebność populacji docelowej	98
6.1.1	98
6.1.2	106
6.1.3	109
7	Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)	111
7.1	Charakterystyka produktu leczniczego	112
7.1.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	119
8	Rekomendacji agencji HTA	120
8.1	Rekomendacje AOTMiT	120
8.2	Rekomendacje zagraniczne	120
9	Dobór komparatorów.....	124
10	Dobór punktów końcowych	130
11	Zakres analiz.....	133
11.1	Analiza kliniczna.....	133
11.2	Analiza ekonomiczna	135
11.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	136
12	Załączniki.....	138
12.1	Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	138
12.1	Rekomendacje zagranicznych agencji HTA.....	142
12.2	Opis komparatora – Gazyvaro (obinutuzumab)	149
12.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	158
12.3	Opis komparatora – Leukeran (chlorambucyl)	159
12.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	163
12.4	Opis komparatora – Bendamustine Glenmark (bendamustyna)	164
12.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	169
12.5	Opis komparatora – MabThera (rytuksymab)	171
12.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	178

12.6	Opis komparatora – Fludara Oral (fludarabina).....	179
12.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	186
12.7	Opis komparatora – Endoxan (cyklofosamid).....	187
12.7.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	195
12.8	Opis komparatora – Imbruvica (ibrutynib)	196
12.8.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	205
12.9	Opis komparatora – Venclxyto (wenetoklaks).....	206
12.9.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	215
12.10	Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej	216
12.11	Aktualnie obowiązujący program lekowy	231
12.12	Wnioskowany program lekowy	247
12.13	Porównanie głównych kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego i obowiązujących programów lekowych leczenia chorych na oporną lub nawrotową CLL.....	254
12.14	Wkład autorów w opracowanie raportu	257
	Spis Tabel.....	258
	Spis Wykresów.....	262
	Piśmiennictwo	263

Wykaz skrótów

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

CMC	Kladrybina, mitoksantron
CrCl	Klirens Kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i>)
CVP	Cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon
ddGKS	Duże dawki glikokortykosteroidów
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (z ang. <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FC	Fludarabina, cyklofosfamid
FCR	Fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FILO	<i>French CLL Study Group</i>
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
FL	Chłoniak grudkowy (z ang. <i>Follicular Lymphoma</i>)
FR	Fludarabina, rytuksymab
GCLLSG	<i>German CLL Study Group</i>
GELLC	<i>Grupo Espanol ~ de Leucemia Linfocítica Crónica</i>
GGN	Górna Granica Normy
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HCL	Białaczka włochatokomórkowa (z ang. <i>Hairy Cell Leukemia</i>)
HDMP	Metyloprednizolon w wysokiej dawce (z ang. <i>High-Dose Methylprednisolon</i>)
HOVON	<i>Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTLV	Wirus ludzkiej białaczki z komórek T (z ang. <i>Human T-cell Leukemia/Lymphoma Virus</i>)
IBR	Ibrutynib
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IDEL	Idelalizyb
IgHV	Zmienny region łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (z ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i>)

IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
KROHEM CLL	<i>Croatian Cooperative Group for Hematologic Disease</i>
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LDT	Czas podwajania liczby limfocytów (z ang. <i>lymphocyte doubling time</i>)
LND	Lenalidomid
MBL	Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa (z ang. <i>monoclonal B cell lymphocytosis</i>)
MCL	Chłoniak strefy płaszczka (z ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	Chłoniak strefy brzeżnej (z ang. <i>Marginal Zone Lymphoma</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OBI	Obinutuzumab
OFA	Ofatumumab
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	Pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj uwzględnionych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTHIT- PALG-CLL	<i>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL</i>
PTOK	<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i>
QALY	Wskaźnik stanu zdrowia (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
R	Rytuksymab
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)

R-CVP	Rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
R-PC	Rytuksymab, pentostatyna, cyklofosfamid
rrCLL	Przewlekła białaczka limfocytowa z nawrotem lub opornością na leczenie (z ang. <i>Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Badanie rentgenowskie
SLL	Chłoniak z małych limfocytów (z ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
USG	Ultrasonografia
VEN	Wenetoklaks
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZAN	Zanubrutynib
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania akalabrutynibu (Calquence®) w ramach programu lekowego:

- w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej - PBL (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) [REDACTED]

- w leczeniu opornej lub nawrotowej CLL:

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa to choroba nowotworowa dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfaticznej i w innych narządach. Do CLL zalicza się także chłoniak z małych limfocytów (SLL, z ang. *small lymphocytic lymphoma*) stanowiący rzadki, niebiałczkowy podtyp identyczny morfologicznie i immunofenotypowo. Etiologia schorzenia nie jest od końca poznana. W patogeniezie przewlekłej białaczki limfocytowej można wyróżnić wiele etapów, z których jedynie niektóre zostały bliżej poznane. Kluczową rolę w rozwoju CLL przypisuje się przewlekłej aktywacji receptora limfocytu B (BCR, z ang. *B-cell receptor*), co aktywuje liczne szlaki sygnałowe ważne dla przeżycia i/lub proliferacji komórek.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką u osób dorosłych w krajach półkuli zachodniej i stanowi 30–40% wszystkich białaczek w tej populacji. Zachorowalność na CLL wynosi 4,2:100 000 osób rocznie i jest większa u osób rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Według danych raportowanych na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zachorowalność na białaczki limfaticzne ICD-10 C91 w 2018 r. wynosiła 1 953 osób, natomiast śmiertelność 1 430 osób. Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na CLL w Polsce w 2018 r. wynosiła około 1 367 osób. Standaryzowany współczynnik umieralności dla populacji ogólnej w 2013 r. wynosił 1,2:100 000. Wśród osób w średnim wieku umieralność pozostawała na stałym poziomie u obu płci, natomiast u osób powyżej 65 r. ż. notuje się wzrost umieralności u obu płci, przy

czym wyraźnie większy u mężczyzn (19,4:100 000 u mężczyzn i 8,8:100 000 u kobiet).

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

Wśród pacjentów z CLL często spotyka się objawy nieswoiste, ogólne, określone ogółem jako tzw. „objawy B”, do których należy utrata masy ciała, gorączka i wzmożona potliwość w nocy. Mogą występować także częste zakażenia, cytopenie autoimmunologiczne czy nabyty obrzęk naczynioruchowy. Najczęstszym zajęтым narządem pozalimfatycznym jest skóra, choroba może objąć także nerki. CLL może doprowadzić do powiększenia każdego obszaru tkanki limfatycznej, włączając pierścień Waldeyera w obrębie gardła.

W diagnostyce CLL bierze się pod uwagę wyniki morfologii krwi obwodowej, biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku, immunofenotypowe krwi lub szpiku oraz badań cytogenetycznych i molekularnych. Głównym kryterium rozpoznania CLL jest stwierdzenie obecności limfocytozy w krwi obwodowej. Rozpoznanie SLL ustala się na podstawie badania histologicznego węzłów chłonnych. Wśród pacjentów z rozpoznaniem CLL przeprowadza się badania molekularne i cytogenetyczne służące do określenia rokowania. Wśród możliwych do oznaczenia metodą FISH anomalii wyróżnia się: del(13q), del(11q), del(17p), del(6q) oraz trisomii chromosomu 12. Ponadto, zastosowanie prognostyczne mają również markery surowicze, do których zalicza się dehydrogenazę mleczanową, kinazę tymidynową i β -2-mikroglobulinę. Znaczenie

rokownicze przypisuje się również markerom: CD38, ZAP-70, mutacji IgHV, aberracjom TP53. Wyniki badań umożliwiają ocenę rokowania u poszczególnych pacjentów, a także wybranie najbardziej odpowiedniej terapii. Pacjenci obciążeni delecją 17p lub mutacją *TP53* mają wysokie ryzyko braku odpowiedzi na immunochemioterapię pierwszej linii lub wczesnej wznowy po osiągnięciu remisji. U pacjentów z niezmutowaną częścią zmienną ciężkiego łańcucha immunoglobuliny (IgHV) bez del17p lub mut. *TP53* zaleca się stosowanie terapii celowanej ze względu na wyniki badań sugerujące jej wyższą skuteczność nad standardową immunochemioterapię. Ma to swoje odzwierciedlenie w treści wytycznych klinicznych, w tym również polskich, w których za najistotniejsze czynniki predykcyjne odpowiedzi uznaje się właśnie delecję 17p/mutację *TP53* oraz stan mutacji genów *IgHV*.

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

Przebieg kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków początkowo

dominuje przebieg bezobjawowy, a po fazie łagodnego nasilenia dolegliwości choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem po średnio 5-10 latach. Zgony pacjentów są zwykle związane z progresją choroby lub poważnym zakażeniem. U < 30% chorych dominuje przebieg umiarkowany przez większość czasu, a chorzy ci przeżywają około 10-20 lat. PBL może również przebiegać od początku agresywnie i w krótkim czasie (2-3 lat) doprowadzić do zgonu. U 2-3% pacjentów obserwuje się transformację przewlekłej białaczki limfocytowej w bardziej agresywnego chłoniaka – zespół Richtera. Wśród czynników rokowniczych uwzględnia się: typ nacieczenia szpiku, poziom leukocytozy, LDT oraz poziom markerów surowicznych, cytogenetycznych i molekularnych.

Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Produkt leczniczy Calquence® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię (*ChPL Calquence® 2020*).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym zastosowanie akalabrutynibu dotyczy dorosłych chorych w stanie sprawności wg ECOG 0-2 w zakresie [REDACTED]:

- leczenie I linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową [REDACTED]

- leczenie chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową [REDACTED];

- leczenie chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową [REDACTED]

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się zatem w populacji rejestracyjnej, a kryteria kwalifikacji do programu stanowią uszczegółowienie wskazań rejestracyjnych głównie w zakresie oceny molekularnej i cytogenetycznej oraz stanu sprawności chorych. W przypadku leczenia I linii populacja została zawężona do pacjentów z wysokim ryzykiem genetycznym, stanowiącym istotny czynnik rokowniczy rzutuujący negatywnie na wyniki przeżycia. Podjęcie celowanego leczenia tej grupy chorych już od pierwszej linii leczenia stanowi silnie niezaspokojoną potrzebę zdrowotną ze względu na dotychczasowy brak finansowania inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona rekomendowanych w wytycznych klinicznych. W opornej lub nawrotowej postaci CLL populacja jest zgodna

z zapisami obowiązującego programu lekowego dla innego z inhibitorów BTK jakim jest ibrutinib.

Oceniana interwencja

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

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

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Przewlekła białaczka limfocytowa jest w zdecydowanej większości przypadków chorobą nieuleczalną, a celem terapii — podobnie jak w innych indolentnych nowotworach układu chłonnego — są kontrola progresji choroby, przedłużenie życia i poprawa jego jakości.

Populacja chorych leczonych w ramach I linii

W Polsce w ramach leczenia I linii refundacją objęte są terapie oparte na kombinacji leków cytotoksycznych i przeciwciał monoklonalnych (MZ 21/06/2021), natomiast większość z zalecanych wytycznymi klinicznymi terapii celowanych nie jest udostępniona polskim pacjentom w ramach refundacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na powyższe, kierując się wytycznymi klinicznymi oraz praktyką refundacyjną w Polsce za komparator uznano terapię skojarzoną **obinutuzumabem i chlorambucylem** (OBI+CHB), jako opcję terapeutyczną zalecaną w polskich wytycznych klinicznych, finansowaną dla pacjentów z współchorobowością uniemożliwiającą zastosowanie fludarabiny w pełnej dawce i dla której dostępne są dane z porównania *head-to-head*. Skojarzenie obinutuzumab + chlorambucyl wskazano również jak komparator w analizach przeprowadzonych przez

AOTMiT (AOTMiT 005/2020). Dodatkowo wytyczne wskazują na możliwość innej immunochemioterapii z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 – **rytuksymabu** (refundowanego w ramach katalogu chemioterapii) z **chlorambucylem** (R+CHB), podkreślając przy tym, że obinutuzumab jest skuteczniejszy od rytuksymabu w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie i PFS (PTOK 2020).

[REDACTED]

Zatem za komparator przyjęto także skojarzenie **bendamustyny z rytuksymabem** (BR), jako schemat terapeutyczny zalecany wytycznymi klinicznymi i refundowany dla pacjentów polskich w przypadku zaawansowanego wieku uniemożliwiającego podanie fludarabiny.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted] jako trzecią porównywaną terapię przyjęto finansowany ze środków publicznych **schemat FCR** (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z zaznaczeniem, że obecnie jest to jedna z opcji terapeutycznych wymienianych w nielicznych wytycznych praktyki klinicznej.

Populacja chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W związku z powyższym za komparatory dla akalabrutynibu uznano **ibrutynib** oraz **weneto-klaks w skojarzeniu z rytuksymabem**. Należy zauważyć, że wnioskowane wskazania refundacyjne dla leku Calquence® obejmujące populację chorych na oporną lub nawrotową CLL są tożsame z kryteriami kwalifikacji do finansowanych ze środków publicznych programów lekowych dla produktu leczniczego Imbruvica® (ibrutynib).

W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie akalabrutynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowych populacjach chorych na CLL planowane jest porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi (np. IBR, IBR+R, CHB, CHB+R, IDE+R, R) prowadzone w odpowiednich populacjach chorych.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia

żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (Higgins 2020)*.

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - Kryteria wspólne:
 - wiek powyżej 18 r.ż.
 - stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2
 - rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej
 - Kryteria szczegółowe:
 - chorzy bez wcześniejszego leczenia systemowego [REDACTED]
 - chorzy na oporną lub nawrotową CLL [REDACTED] lub [REDACTED]
 - chorzy na oporną lub nawrotową CLL [REDACTED] lub [REDACTED]



- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - I linia leczenia CLL: obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB), bendamustyna + rytuksymab (B+R), rytuksymab + chlorambucyl (R+CHB), schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)
 - Oporna lub nawrotowa CLL: ibrutynib (IBR), wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R)
 - w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie akalabrutynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowych populacjach chorych na CLL planowane jest porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi (np. IBR, IBR+R, CHB, CHB+R, IDE+R, R) prowadzone w odpowiednich populacjach chorych.
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, jakość życia;
 - bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**

- akalabrutynib (AKA) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów)
- komparatory (porównanie pośrednie) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną

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

Analiza ekonomiczna

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

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

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania akalabrutynibu (Calquence®) w ramach programu lekowego:

- A. w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) [redacted]
[redacted]
[redacted] oraz
- B. w leczeniu opornej lub nawrotowej CLL:
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

2 Opis problemu zdrowotnego

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

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) to choroba nowotworowa dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach (Robak 2020).

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

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

Kod ICD-10	Rozpoznanie
C91	Białaczka limfocytowa

Kod ICD-10	Rozpoznanie
C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
C91.1	Przewlekła białaczka limfocytowa
C91.3	Białaczka promielocytowa z komórek B
C91.4	Białaczka włochatokomórkowa
C91.5	Chłoniak T-komórkowy dorosłych/białaczka (związane z zakażeniem HTLV)
C91.6	Białaczka promielocytowa T-komórkowa
C91.7	Inne białaczki limfocytowe
C91.8	Białaczka z dojrzałych komórek B typu Burkitta
C91.9	Białaczka limfocytowa, nieokreślona

W klasyfikacji ICD-11 przewlekła białaczka limfocytowa została opatrzona kodem 2A82.0 (*ICD-11 2021*).

Do CLL zalicza się także chłoniak z małych limfocytów (SLL, z ang. *small lymphocytic lymphoma*) stanowiący rzadki, niebiałczkowy podtyp identyczny morfologicznie i immunofenotypowo. SLL cechuje się powiększeniem węzłów chłonnych i/lub śledziony z limfocytozą krwi obwodowej $< 5000/\mu\text{l}$, bez cytopenii spowodowanych nacieczeniem szpiku (*Robak 2020*).

2.2 Etiologia i patofizjologia

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

W patogenezie przewlekłej białaczki szpikowej można wyróżnić wiele etapów, z których jedynie niektóre zostały bliżej poznane. Uważa się, że praktycznie wszystkie przypadki choroby wywodzą się z wcześniej rozwiniętej choroby proliferacyjnej, zwanej monoklonalną limfocytozą B-komórkową (MBL, z ang. *monoclonal B cell lymphocytosis*). Dotyka ona od 5 do 15% populacji powyżej 60 r. ż., a ryzyko jej progresji

do CLL/SLL lub podobnych nowotworów wynosi 1-2% rocznie. Uważa się, że wpływ na rozwój MBL mają takie czynniki, jak odpowiedź na stymulację antygenową, wpływ mikrośrodowiska szpiku, mutacje genetyczne, modyfikacje epigenetyczne oraz nieprawidłowości cytogenetyczne. Powstawanie kolejnych zmian genetycznych oraz zmian w mikrośrodowisku szpiku kostnego warunkuje progresję choroby do przewlekłej białaczki szpikowej. Wraz z czasem oraz pod wpływem zastosowanej chemioterapii następuje ewolucja klonalna oraz selekcja klonów z coraz większą ilością szkodliwych mutacji, co prowadzi do wzrostu agresywności nowotworu oraz jego oporności na leczenie. Wykazano, że CLL jest genetycznie heterogeniczna, a współistniejące ze sobą subpopulacje komórek oddziałują na siebie nawzajem. Oddziaływanie to, wraz z wpływem mikrośrodowiska guza oraz terapii przeciwnowotworowej, prawdopodobnie warunkuje względną liczebność poszczególnych subpopulacji (Rai 2021b).

2.3 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny u poszczególnych pacjentów jest zróżnicowany, a u ponad połowy chorych w momencie rozpoznania nie występują żadne objawy. Często podejrzenie choroby jest stawiane na podstawie nieprawidłowej liczby limfocytów w rutynowym badaniu morfologii krwi obwodowej. Najczęściej spotykane objawy podmiotowe i przedmiotowe u pacjentów z CLL zostały przedstawione w tabeli poniżej (Robak 2020).

Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzane u chorych z rozpoznaniem CLL (Robak 2020).

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

[^] objawy związane z powiększeniem śledziony;

[#] np. pierścienia Waldeyera, migdałków;

* np. skóry.

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

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

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

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

2.4 Rozpoznanie

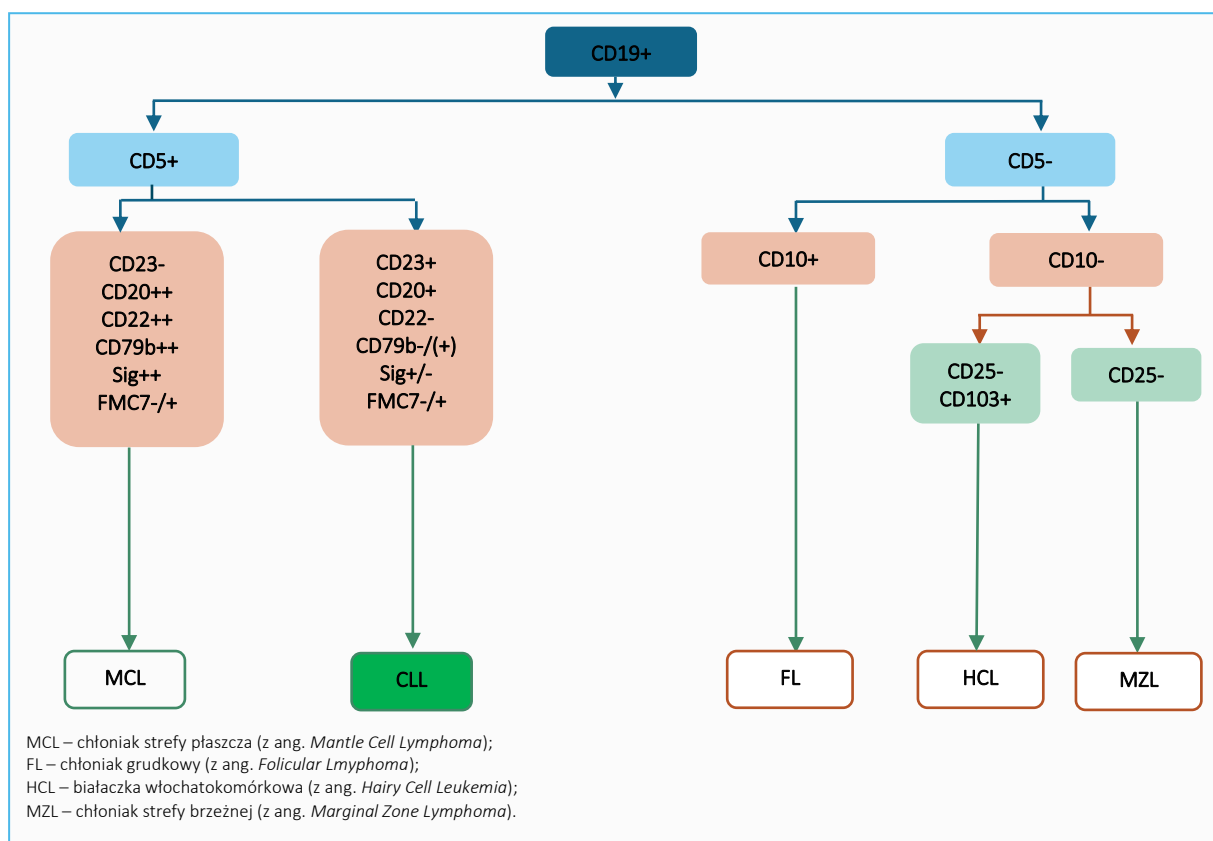
W **diagnostyce** CLL bierze się pod uwagę wyniki morfologii krwi obwodowej, biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku, immunofenotypowe krwi lub szpiku oraz badań cytogenetycznych i molekularnych. Głównym kryterium rozpoznania CLL jest stwierdzenie obecności limfocytozy w krwi obwodowej. W celu postawienia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej konieczne jest spełnienie poniższych kryteriów:

1. Limfocytoza krwi obwodowej $\geq 5000/\mu\text{l}$ z przeważającą populacją morfologicznie dojrzałych, małych limfocytów B o klonalnym charakterze.
2. Potwierdzenie klonalności krążących limfocytów B mających charakterystyczny immunofenotyp w cytometrii przepływowej krwi obwodowej (PTOK 2020, Robak 2020, PTHIT-PALG-CLL 2016).

Badanie szpiku nie jest niezbędne do postawienia rozpoznania, ale wykonanie takiej diagnostyki umożliwia wykluczenie innych przyczyn cytopenii (*PTHiT-PALG-CLL 2016*). W CLL typowo > 30% komórek stanowią komórki białaczkowe. W aspiracie możliwe jest określenie rodzaju i stopnia naciekania. Biopsja szpiku kostnego jest konieczna do potwierdzania całkowitej odpowiedzi na leczenie (*iwCLL 2018*).

W procesie diagnostycznym możliwe jest również wykonanie badania immunofenotypowego komórek nowotworowych. Komórki białaczkowe w CLL wykazują charakterystyczną koekspresję antygenów B-komórkowych – **CD19**, **CD22** oraz **CD23**, a także antygeny T-komórkowego **CD5**. U niektórych chorych możliwe jest również stwierdzenie ekspresji antygenów **CD20** i **CD79a** słabiej wyrażonych niż w prawidłowych limfocytach B. Z kolei brak obecności ekspresji antygenów CD5 może wskazywać na białaczkę promielocytową B-komórkową (*PTHiT-PALG-CLL 2014*). Schemat poniżej przedstawia cytometryczną diagnostykę różnicową CLL z białaczkowymi postaciami innych chłoniaków B-komórkowych.

Rycina 1. Schemat rozpoznania różnicowego przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie immunofenotypu komórek nowotworowych (*PTHiT-PALG-CLL 2014*).



Wśród pacjentów z rozpoznaniem CLL przeprowadza się badania molekularne i cytogenetyczne służące do określenia rokowania. Wśród możliwych do oznaczenia metodą FISH anomalii wyróżnia się: del(13q),

del(11q), del(17p), del(6q) oraz trisomii chromosomu 12. Ponadto, zastosowanie prognostyczne mają również markery surowicze, do których zalicza się dehydrogenazę mleczanową, kinazę tymidynową i β -2-mikroglobulinę. Znaczenie rokownicze przypisuje się również markerom: CD38, ZAP-70, mutacji *IgHV*, aberracjom *TP53* (Dziaczkowska-Suszek 2013). Szczegółowe dane dotyczące diagnostyki molekularnej i cytogenetycznej u pacjentów z rozpoznaniem CLL zostały zawarte w rozdziale poniżej.

W przypadku SLL u chorych stwierdza się limfadenopatię i/lub splenomegalię oraz obecność we krwi obwodowej limfocytów o charakterze immunofenotypowej jak w CLL, ale w liczbie $\leq 5000/\mu\text{l}$. Ostateczne rozpoznanie chłoniaka z małych limfocytów ustala się na podstawie badania histologicznego węzłów chłonnych (Robak 2020).

W tabeli poniżej podsumowano badania użyteczne w diagnostyce CLL wraz z możliwymi wynikami (Robak 2020).

Tabela 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL (Robak 2020).

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

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić monoklonalną limfocytozę B-komórkową, inne chłoniaki z małych komórek B oraz inne przyczyny limfocytozy lub powiększenia węzłów chłonnych (Robak 2020).

Według polskich wytycznych praktyki klinicznej każdy chory z rozpoznaniem CLL powinien mieć przeprowadzone poniższe badania:

- ocenę stanu ogólnego oraz chorób towarzyszących;
- morfologię krwi obwodowej;

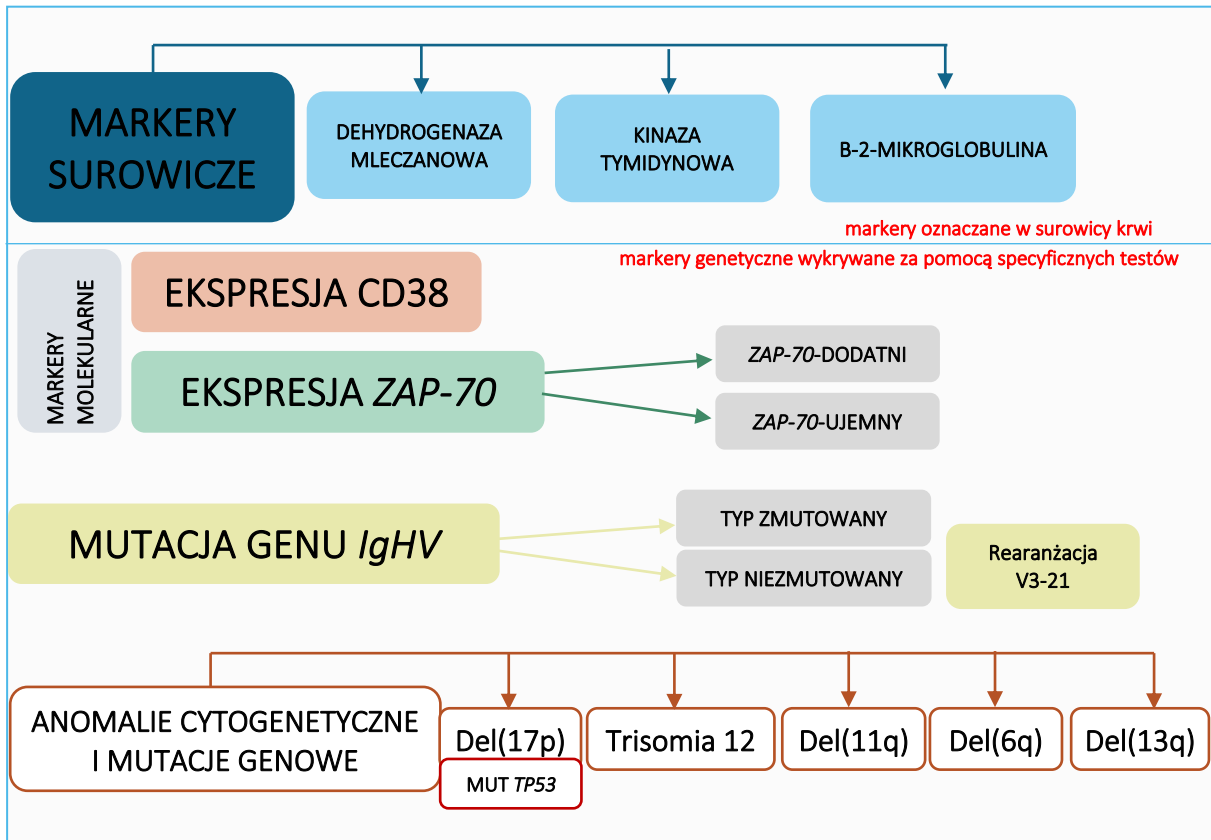
- badanie szpiku kostnego (biopsja cienkoigłowa/trepanobiopsja) – wskazane w ramach badań klinicznych oraz w przypadku diagnostyki różnicowej cytopenii;
- badania biochemiczne oceniające czynność narządów (próby wątrobowe, nerkowe);
- stężenie immunoglobulin w surowicy krwi;
- test Coombsa;
- badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej);
- status zakażeń wirusowych (m. in. antygen HBs, przeciwciała anty-HCV, anty-HIV, anty-CMV);
- zalecane badania przydatne do oceny stopnia ryzyka niekorzystnego przebiegu jak np. badania molekularne i cytogenetyczne, badania markerów serologicznych oraz stanu mutacji *IgHV*, genu VH3-21, białka *ZAP-70* oraz antygenu CD38 (*PTHiT-PALG-CLL 2014*).

2.4.1 Diagnostyka molekularna i cytogenetyczna

Badania cytogenetyczne i molekularne odpowiadają za wykrycie ponad 80% aberracji chromosomalnych wśród pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (*Döhner 2000*). Wyniki niniejszych badań umożliwiają ocenę rokowania u poszczególnych pacjentów, a także wybranie najbardziej odpowiedniej terapii. Wśród anomalii genetycznych i markerów mających znaczenie w diagnostyce, leczeniu i ocenie rokowania CLL wyróżnia się:

- markery surowicze: dehydrogenaza mleczanowa (LDH, z ang. *lactate dehydrogenase*), aktywność kinazy tymidynowej, β -2-mikroglobulina;
- markery molekularne: ekspresja CD38 i niereceptorowej białkowej kinazy tyrozynowej o masie 70 kDa (*ZAP-70*, z ang. *zeta associated protein*);
- status mutacji genów *IgHV*;
- anomalie cytogenetyczne i mutacje genowe: delecja ramienia krótkiego chromosomu 17, trisomia 12 chromosomu, delecja ramienia długiego 11 chromosomu, delecja ramienia długiego 6 chromosomu oraz delecja ramienia długiego 13 chromosomu (*Dziaczkowska-Suszek 2013*).

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



Poniżej opisano metody diagnostyki poszczególnych anomalii genetycznych oraz zalecenia polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych dotyczące oznaczania poszczególnych anomalii w praktyce klinicznej.

Aberracje chromosomowe

W przewlekłej białaczce limfocytowej najczęściej obserwuje się występowanie: **delecji ramienia krótkiego chromosomu 17 [del(17p)], trisomii 12 chromosomu, delecji ramienia długiego 11 chromosomu [del(11p)], delecji ramienia długiego 6 chromosomu [del(6p)] oraz delecji ramienia długiego 13 chromosomu [del(13q)]**. Zaburzenia te mogą występować od początku choroby, a także pojawiać się w czasie trwania w związku z progresją schorzenia (wtórnie), a u części pacjentów stwierdza się równocześnie kilka anomalii (Matysiak 2014, Stelmach 2014). Tradycyjne metody analizy cytogenetycznej pozwalają na wykrycie jedynie około 40-50% anomalii w CLL ze względu na niską aktywność mitotyczną komórek białaczkowych w środowisku *in vitro*. Wobec powyższego, metodą z wyboru jest badanie **FISH** (z ang. *fluorescent in situ hybridization*), które umożliwia wykrycie aberracji chromosomalnych nie tylko

w przypadku komórek dzielących się, ale także w interfazie podziału jądra komórkowego (*Döhner 2000*). Należy jednak mieć na uwadze, że pomimo iż FISH stanowi rekomendowany standard postępowania, nie jest pozbawiony wad – procedura umożliwia oznaczenie jedynie znanych już regionów genetycznych. Ze względu na te ograniczenia techniczne, nie jest możliwa ocena całego chromosomu pod kątem wystąpienia innych, nieznanymi anomalii podczas tego badania (*Mayr 2006*).

Poszczególne mutacje mogą być także oznaczane metodą **tradycyjnego kariotypowania** po odpowiedniej stymulacji komórek białaczkowych *in vitro*. Kariotypowanie daje możliwość dodatkowego oznaczenia istotnych z punktu widzenia rokowania anomalii chromosomowych, jednak postępowanie takie nie jest rekomendowane w ramach rutynowego procesu diagnostycznego m.in. przez ekspertów *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL 2018)*.

W pracy Döhnera z 2000 roku przedstawiono częstość występowania poszczególnych aberracji opracowując w ten sposób **hierarchię** podgrup pacjentów, w kolejności od najgorszego rokowania (najkrótszego oczekiwanego przeżycia):

- z delecją 17p;
- z delecją 11q, bez delecji 17p;
- z trisomią 12 chromosomu, bez delecji 17p i 11q;
- z normalnym kariotypem;
- z delecją 13q bez towarzyszących mutacji (*Döhner 2000*).

W celu potwierdzenia aktualności hierarchii Döhnera, opracowanej prawie 20 lat temu, w 2016 roku ukazała się publikacja weryfikująca jego doniesienia (*Van Dyke 2016*). W obu doniesieniach przedstawiono częstość występowania poszczególnych mutacji oraz mediany przeżycia całkowitego. Wyniki analiz sugerują podobne wnioski. W obu przypadkach najczęstszą mutacją stwierdzaną wśród pacjentów z CLL była delecja długiego ramienia 13 chromosomu, najrzadziej obserwowano występowanie delecji 17p i 11q. W obu cytowanych pracach przeżycie całkowite było najdłuższe wśród chorych z normalnym kariotypem oraz delecją 13q, co świadczy o najkorzystniejszym rokowaniu powyższej mutacji. Najgorsze rokowanie (a tym samym najkrótszy czas przeżycia) cechował pacjentów ze stwierdzoną delecją 17p (*Döhner 2000, van Dyke 2016*).

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

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

Aberracje TP53 (*TP53 disruption*)

TP53 jest czynnikiem transkrypcyjnym, który podlega aktywacji w momencie uszkodzenia DNA i posiada zdolność do rozpoczęcia procesu apoptozy komórki lub zatrzymania cyklu komórkowego. Wobec powyższego odpowiada za integralność genomu i zapobiega klonalnemu rozrostowi nieprawidłowych komórek (Lin 2002). Gen *TP53* jest umiejscowiony na 17 chromosomie. Do aberracji niniejszego genu może dojść w przypadku wystąpienia delecji chromosomalnej [del(17p)] lub mutacji genu albo obu tych zjawisk (z ang. *TP53 disruption*) (ESMO 2020). W przebiegu delecji 17p dochodzi do inaktywacji białka p53, co odpowiada za wystąpienie oporności na chemioterapię (Warzocha 2009). Ze względu na to, że obie te anomalie dotyczą tego samego chromosomu, są często wspólnie nazywane aberracjami *TP53*. Delecje krótkiego ramienia 17 chromosomu są rutynowo oznaczane w badaniu FISH, jednak niniejsza metoda pomija około 30-40% aberracji, za które odpowiada mutacja *TP53*. W celu wykrycia mutacji *TP53* zaleca się stosowania sekwencjonowania – metodą Sangera lub metodą sekwencjonowania nowej generacji. Wobec powyższego, w diagnostyce aberracji *TP53* powinno się stosować obie te metody, a każda procedura powinna być powtórzona przed kolejną linią leczenia ze względu na możliwość pojawienia się mutacji w trakcie choroby (Campo 2018). Sekwencjonowanie polega na dokładnej analizie mutacji genetycznych poprzez ocenę poszczególnych nukleotydów. Metoda Sangera dotyczy sekwencjonowania przeprowadzonego za pomocą kontrolowanego zakończenia replikacji (Nikliński 2000). Sekwencjonowanie metodą Sangera nie umożliwia jednak wykrycia małych populacji subklonów z niekorzystną mutacją ze względu na ograniczoną czułość. Powyższe subklony mogą być wykrywane za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (Białopiotrowicz 2016). Obecność del17p i/lub mutacji *TP53* ma istotne znaczenie prognostyczne oraz predykcyjne. Pacjenci obarczeni tymi aberracjami mają wysokie ryzyko braku odpowiedzi na immunochemioterapię pierwszej linii lub wczesnej wznowy po osiągnięciu remisji. W codziennej praktyce klinicznej zaleca się stosowanie u nich terapii celowanej (np. ibrutynibu,

wenetoklaksu, akalabrutynibu). Pomimo wyższej skuteczności tych leków (w porównaniu do immunochemioterapii) pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją *TP53* charakteryzują się gorszymi wynikami leczenia w porównaniu do populacji bez del17p/mut. *TP53* poddanej tej samej terapii. U młodych pacjentów *fit* opcją leczenia po wznowie choroby pozostaje allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego (Rai 2021a).

Markery molekularne

Wśród markerów molekularnych wyróżnia się użyteczność oznaczania **białka ZAP-70**, które stanowi kinazę tyrozynową istotną z punktu widzenia przekaźnictwa komórek T (Orchard 2004). W celu oceny ekspresji białka ZAP-70 wykorzystuje się cytometrię przepływową przy użyciu mikromacierzy cDNA i ekspresji mRNA (Orchard 2004). cDNA otrzymuje się na drodze izolacji RNA komórek nowotworowych, które zostaje poddane procedurze przejścia w komplementarny DNA (cDNA) przy pomocy odwrotnej transkryptazy. W następnej kolejności otrzymany produkt poddaje się łańcuchowej reakcji polimeryzacji (PCR, z ang. *polymerase chain reaction*) w celu amplifikacji fragmentów badanego DNA (Nikliński 2000). Wśród markerów molekularnych przydatnych z perspektywy oceny rokowania wśród pacjentów z CLL wyróżnia się **CD38**, które stanowi przezbłonową glikoproteinę znajdującą się na powierzchni komórek białaczkowych. Uznaje się, że granicą dla pozytywnego wyniku CD38 jest obecność > 30% na powierzchni komórek (Orchard 2004). Podobnie, jak w przypadku ZAP-70, CD38 jest oznaczane za pomocą cytometrii przepływowej (Ibrahim 2001).

Istotnym czynnikiem rokowniczym jest również **status mutacji części zmiennej ciężkiego łańcucha immunoglobuliny (*IgHV*)**. W przypadku komórek białaczkowych może dojść do wystąpienia mutacji somatycznej wspomnianych łańcuchów ciężkich, co odpowiada za lepszą odpowiedź na leczenie immunochemioterapeutyczne np. fludarabinę, cyklofosfamid i rytuksymab (*iwCLL 2018*). Ocenę obecności mutacji *IgHV* przeprowadza się za pomocą analizy obecności mutacji przy pomocy mikromacierzy cDNA (Orchard 2004). Najczęściej stosowaną metodą jest procedura automatyczna, podczas której zamplifikowany metodą PCR region genu jest oczyszczany i umieszczany w automatycznym aparacie odczytującym sekwencje nukleotydów w DNA. Stwierdzenie co najmniej 98% homologii w stosunku do konfiguracji zarodkowej stanowi o braku występowania mutacji w genie (Orchard 2004, Nikliński 2000). Niezależnie od stanu mutacji *IgHV*, wyróżnia się podgrupę pacjentów z **rearanżacją V3-21**, która stanowi negatywny czynnik prognostyczny (Matysiak 2014). Status mutacji *IgHV* ma wpływ na wybór terapii początkowej. U pacjentów z niezmutowaną częścią zmienną ciężkiego łańcucha immunoglobuliny bez del17p lub mut.

TP53 zaleca się stosowanie terapii celowanej (np. ibrutynibu, ibutynibu z rytuksymabem, wenetoklaksu z obinutuzumabem lub akalabrutynibu) ze względu na wyniki badań sugerujące jej wyższość nad standardową immunochemioterapią (*Rai 2021a*).

Markery surowicze

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

- aktywności kinazy tymidynowej;
- stężenia β -2-globuliny;
- dehydrogenazy mleczanowej.

Według ekspertów zaleca się, aby powyższe markery były oznaczane w surowicy krwi obwodowej w ramach standardowego postępowania w badaniach klinicznych w celu ich walidacji i oceny wartości w postępowaniu z pacjentami z CLL (*iwCLL 2018*). Podwyższonych poziomów powyższych wskaźników świadczy o gorszym rokowaniu wśród chorych (*Orchard 2004*). Wysoki poziom LDH koreluje ze skróceniem całkowitego czasu przeżycia pacjentów. Podobnie w przypadku aktywności kinazy tymidynowej – wzrost jest związany z szybszym namnażaniem się komórek białaczkowych i szybszą progresją choroby (*Matysiak 2014*).

Rekomendacje towarzystw naukowych dotyczące diagnostyki molekularnej

National Comprehensive Cancer Network

W wytycznych NCCN z 2021 r. zawarto rekomendacje dotyczące diagnostyki czynników prognostycznych i/lub mających wpływ na wybór terapii. Zalecane jest wykonanie fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) w celu oceny zmian kariotypu: dodatkowego 12 chromosomu oraz delecji 11q, 13q i/lub 17p, a także określenie ewentualnych złożonych zmian w kariotypie w metafazie komórek CLL stymulowanych CpG. Dodatkowo zaleca się sekwencjonowanie DNA w celu oceny genu *TP53* oraz analizę molekularną do określenia statusu mutacji IGHV (*NCCN 4.2021*).

European Society of Medical Oncology

W rekomendacjach towarzystwa ESMO z 2020 roku zalecono prowadzenie szerokiej diagnostyki cytogenetycznej. **Eksperci zalecają przede wszystkim przeprowadzanie badań mających na celu wykrycie**

obecności delecji 17p/mutacji *TP53* oraz statusu zmutowania genu *IgHV*, ponieważ ich ocena istotnie wpływa na wybór leczenia. Powyższe badania powinny być przeprowadzane przed rozpoczęciem terapii (ESMO 2020). W poniższej tabeli podsumowano markery prognostyczne zalecane zgodnie z wytycznymi ESMO.

Tabela 5. Markery prognostyczne zalecane przez ESMO (ESMO 2020).

Marker	Metoda oznaczenia	Zastosowanie	Poziom dowodów naukowych/ stopień rekomendacji ¹
Ocena mutacji <i>TP53</i> lub delecji 17p	FISH lub NGS lub metoda Sangera	Najsilniejsze znaczenie prognostyczne i predykcyjne	III, A
Status mutacji genu <i>IGHV</i>	NGS lub metoda Sangera	Silne znaczenie prognostyczne; znaczenie predykcyjne w przypadku chemioimmunoterapii	III, A
Kariotyp złożony	Cytogenetyczne techniki analizy genomu	Możliwa wartość prognostyczna i predykcyjna, o obecnie nieustalonym znaczeniu	IV, C

FISH fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (z ang. *fluorescent in situ hybridization*);

NGS sekwencjonowanie następnej generacji (z ang. *next-generation sequencing*);

1 klasyfikacja siły zaleceń została zamieszczona w załączniku.

International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)

Według autorów zaleceń *iwCLL 2018* istotnymi parametrami prognostycznymi przydatnymi wśród pacjentów z CLL są: del(13q), del(11q), del(17p), trisomii 12 chromosomu, aberracje *TP53*, mutacje *IgHV* oraz markery surowicze. W tabeli poniżej podsumowano obowiązkowe, pożądane i niewskazane markery diagnostyki genetycznej zgodnie z wytycznych *iwCLL 2018*.

Tabela 6. Markery prognostyczne zalecane przez iwCLL (iwCLL 2018).

Badanie	W ramach badań klinicznych	W codziennej praktyce
Badania molekularne i cytogenetyczne (FISH): del13q, del11q, del17p, trisomii 12 chromosomu	obowiązkowe	obowiązkowe
Konwencjonalne kariotypowanie limfocytów z krwi obwodowej (po swoistej stymulacji)	pożądane	niewskazane*
Ocena mutacji <i>TP53</i>	obowiązkowe	obowiązkowe
Stan mutacji genu <i>IgHV</i>	obowiązkowe	obowiązkowe
Ocena surowiczej β -2-globuliny	obowiązkowe	pożądane

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

Autorzy *iwCLL 2018* zwracają uwagę, że testy diagnostyki molekularnej i genetycznej nie są najistotniejszym elementem z punktu widzenia stawiania rozpoznania, ale mogą pomóc w szacowaniu rokowania.

Według ekspertów *iwCLL 2018* obecność delecji 17p oraz mutacji *TP53* powinny być oceniane zarówno metodą sekwencjonowania DNA wg Sangera jak i tradycyjnie metodą FISH, ponieważ stwierdzenie tych anomalii może mieć znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych w codziennej praktyce klinicznej. Ponadto, aberracje te mogą pojawić się w trakcie trwania choroby, dlatego powyższe badania genetyczne powinny być powtarzane przed każdą kolejną linią leczenia. Zarówno w ramach badań klinicznych, jak i w codziennej praktyce badaniu należy poddać ocenie **stan mutacji genu *IgHV*, ponieważ informacja ta stanowi istotny aspekt z punktu widzenia dobierania odpowiedniego leczenia**. Brak mutacji wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i większą opornością na leczenie immunochemioterapią. Autorzy wytycznych wspominają o prognostycznej wartości markerów ZAP-70 oraz CD38 szczególnie w kontekście częstszego współwystępowania z brakiem mutacji *IgHV*, co wiąże się z gorszym rokowaniem. W publikacji z 2018 roku nie sformułowano precyzyjnych rekomendacji dotyczących diagnostyki wspomnianych markerów. Według autorów *iwCLL 2018* ocena markerów surowiczych powinna być przeprowadzana w ramach prospektywnych badań klinicznych w celu ich walidacji i oceny wartości w postępowaniu z pacjentami z CLL (*iwCLL 2018*).

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

W opublikowanych w 2020 r. wytycznych PTOK wskazano, że podstawą opracowania strategii terapeutycznych u chorych na CLL są czynniki rokownicze, do których należą: **stan mutacji genów *IgHV* i aberracje cytogenetyczne w komórkach białaczkowych – del11q i del17p, mutacji *TP53*** oraz markery immunofenotypowe (ZAP-70 i CD38), oceniane za pomocą cytometrii przepływowej. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania cytogenetyczne w kierunku wykrycia delecji 17p (metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*, FISH), a w razie jej nieobecności – mutacji genu *TP53* (metodami biologii molekularnej). Badania w kierunku delecji 17p/mutacji *TP53* są również zalecane przed każdą kolejną linią leczenia (PTOK 2020).

Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii oraz Stowarzyszenie Polskiego Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

Według autorów polskiego towarzystwa PTHiT oraz grupy PALG-CLL oprócz badań obowiązkowych, którym każdy pacjent z rozpoznaniem CLL powinien zostać poddany, eksperci zalecają przeprowadzenie badań molekularnych i cytogenetycznych mających na celu ocenę występowania delecji chromosomu 13 [del(13q14.1)], trisomii chromosomu 12 oraz delecji chromosomów 11 [del(11q)], 6 [del(6q)] lub 17 [del(17p)]. W opublikowanych w 2014 roku wytycznych diagnostycznych i terapeutycznych dotyczących

pacjentów z CLL zaznaczono, że ocena del11q i del17p jest wskazana u wszystkich chorych. Ponadto, zaleca się również badanie stanu mutacji *IgHV*, genu *VH3-21* oraz ekspresji białka *ZAP-70* i antygenu CD38. Wśród markerów oznaczanych z surowicy krwi w wytycznych podkreślono przydatność β -2-mikroglobuliny oraz dehydrogenazy mleczanowej (*PTHIT-PALG-CLL 2014*). W 2016 roku opublikowano aktualizację wytycznych, jednak zaznaczono tam, że zalecenia dotyczące diagnostyki nie uległy zmianie i rekomendacje przedstawione w publikacji z 2014 r. są nadal aktualne (*PTHIT-PALG-CLL 2016*). W tabeli poniżej zestawiono szczegółowo markery obowiązkowe i wskazane z w ramach badań klinicznych oraz w codziennej praktyce klinicznej przez PTHIT-PALG-CLL z 2014 r.

Tabela 7. Markery prognostyczne zalecane przez PTHi i PALG-CLL w ramach badań klinicznych i w codziennej praktyce klinicznej (*PTHIT-PALG-CLL 2014*).

W ramach badań klinicznych		W codziennej praktyce klinicznej (poza badaniami klinicznymi)	
Wskazane	Obowiązkowe	Wskazane	Obowiązkowe
<ul style="list-style-type: none"> ▪ del13q ▪ trisomii chromosomu 12 ▪ del6q 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stan mutacji <i>IgHV</i> ▪ VH3-21 ▪ ekspresja <i>ZAP-70</i> ▪ ekspresja antygenu CD38 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ del17p ▪ del11q 	–

2.4.2 Kryteria rozpoczęcia leczenia wg iwCLL

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

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

Tabela 8. Rekomendacje dotyczące wskazań do leczenia pacjentów z CLL (*iwCLL 2018*).

Stadium/aktywność CLL	W codziennej praktyce	W ramach badań klinicznych
Rai 0	leczenie niezalecane rutynowo [^]	leczenie możliwe w celu testowania nowych środków

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

[^] leczenie wskazane w przypadku choroby aktywnej;

[&] należy wykluczyć niedokrwistość i/lub małopłytkowość z przyczyn niezwiązanych z CLL.

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

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

- o znaczne osłabienie (tj. 2 lub więcej w skali sprawności ECOG, niezdolność do pracy lub do podejmowania codziennych aktywności);
- o gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ przez co najmniej 2 tygodnie bez objawów infekcji;
- o poty nocne przez ≥ 1 miesiąc bez objawów infekcji (*iwCLL 2018*).

Hipogammaglobulinemia lub paraproteinemia mono- lub oligoklonalna jako izolowany objaw nie stanowi wskazania do rozpoczęcia terapii. W przypadku leczenia chorego należy ocenić zmianę tych nieprawidłowości proteinogramu. Dodatkowo izolowana podwyższona bezwzględna liczba limfocytów nie powinna stanowić wskazania do leczenia, gdyż u pacjentów z CLL pomimo leukocytozy rzadko występują objawy leukostazy (*iwCLL 2018*).

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

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków początkowo dominuje przebieg bezobjawowy, a po fazie łagodnego nasilenia dolegliwości choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem po średnio 5-10 latach. Zgony pacjentów są zwykle związane z progresją choroby lub poważnym zakażeniem. U < 30% chorych dominuje przebieg umiarkowany przez większość czasu, a chorzy ci przeżywają około 10-20 lat. CLL może również przebiegać od początku agresywnie i w krótkim czasie (2-3 lat) doprowadzić do zgonu. U 2-3% pacjentów obserwuje się transformację przewlekłej

białaczki limfocytowej w bardziej agresywnego chłoniaka – zespół Richtera. Niniejszy zespół należy podejrzewać jeśli odnotowuje się szybkie, asymetryczne powiększenie się węzłów chłonnych, naciek nietypowych narządów pozawęzłowych, wystąpienie objawów ogólnych lub nagłego i znacznego zwiększenia aktywności LDH w surowicy lub hiperkalcemię (Robak 2020).

Wśród czynników **rokowniczych** uwzględnia się:

- typ nacieczenia szpiku;
- poziom leukocytozy;
- czas podwojenia liczby limfocytów;
- poziom markerów surowiczych, cytogenetycznych i molekularnych (Robak 2020).

Zarówno w ramach badań klinicznych, jak i codziennej praktyce klinicznej w celu oceny stopnia zaawansowania choroby stosuje się skale Raia i Bineta. Obie skale opisują 3 główne podgrupy pacjentów uwzględniające objawy kliniczne (iwCLL 2018).

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

Szczegółowe dane dotyczące klasyfikacji Bineta zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta (Robak 2020).

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

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

[^] spośród pięciu obszarów: powiększenie węzłów chłonnych (jedno- lub obustronnie) szyjnych, pachowych, pachwinowych, śledziony i wątroby.

W początkowej wersji klasyfikacja Raia zawierała 5 grup pacjentów z CLL. Szczegóły niniejszej klasyfikacji zostały przedstawione w tabeli poniżej (Robak 2020).

Tabela 10. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia (Robak 2020).

Stopień	0	I	II	III	IV
Limfocytoza	+	+	+	+	+

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

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

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

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

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

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

Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. wymieniają obecność mutacji *IgHV* jako istotny czynnik rokowniczy wśród pacjentów z rozpoznaniem CLL, rzutujący na wyniki przeżycia. Brak powyższej mutacji (*U-IgHV*, z ang. *unmutated IgHV*) wiąże się z gorszym rokowaniem i istotnie skraca przeżycie w porównaniu do pacjentów z obecną mutacją *IgHV* (niezależnie od stadium choroby). W tabeli poniżej zebrano główne czynniki prognostyczne u pacjentów z CLL/SLL wymieniane w wytycznych NCCN (*NCCN 4.2021*).

Tabela 11. Czynniki prognostyczne u chorych z CLL/SLL[§] (NCCN 4.2021).

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

[§] dane dotyczą przeżycia oraz czasu do progresji u pacjentów otrzymujących leczenie;

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

[@] trwają badania dotyczące wpływu liczebności nieprawidłowych komórek wykrytych przy pomocy FISH na prognozę pacjenta; dane wskazują, że populacje mniej liczne niż 10% zdają się nie wpływać istotnie na wyniki kliniczne. Obecność delecji 11q i/lub del17p są związane z krótkim okresem bez progresji przy zastosowaniu chemioterapii lub chemioimmunoterapii;

[&] na podstawie kariotypowania w metafazie komórek CLL stymulowanych CpG.

Wytyczne NCCN z 2021 r. wskazują również na obecność innych czynników, dla których wykazano wartość prognostyczną, w tym: ekspresja markera powierzchni komórek CD49d, ekspresja CD38 i/lub obecność ZAP-70 (co do którego istnieją przesłanki, że jest silniejszym predyktorem efektów klinicznych niż status mutacji *IgHV* lub CD37), a także metylacja ZAP-70 (skorelowana z ekspresją ZAP-70 i statusem mutacji *IgHV*) i poziom beta-2 mikroglobuliny w surowicy krwi (NCCN 4.2021).

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

2.6 Epidemiologia

Świat

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką u osób dorosłych w krajach półkuli zachodniej i stanowi 30–40% wszystkich białacek w tej populacji. Zachorowalność na CLL wynosi 4,2:100 000 osób rocznie i jest większa u osób rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami (*ESMO 2020, PTOK 2020*). Mężczyźni chorują prawie 2-krotnie częściej niż kobiety (*PTOK 2020*). CLL jest chorobą osób starszych, mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 67-72 lata (*ESMO 2020, PTOK 2020*). Osoby w wieku powyżej 65. roku życia stanowią ponad 70% chorych na CLL, a jedynie 10–15% pacjentów ma mniej niż 50 lat. Opisano rodzinne występowanie CLL — ryzyko zachorowania wśród krewnych pierwszej linii jest 2,5-8,5-krotnie większe w porównaniu z osobami bez wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby (*PTOK 2020*).

Szacuje się, że w momencie diagnozy delecję 17p stwierdzana jest u 7% pacjentów (*NCCN 4.2021*), chociaż niektóre źródła wskazują na rozpowszechnienie w zakresie 4-8,5% (*Campo 2018*) czy 5-10% (*Robak 2020*). Częstość występowania delecji 17p zwiększa się do 30–40% wraz z progresją CLL (*PTOK 2020*). Mutacja *TP53* wykrywana jest w 5-12% przypadków CLL. Należy przy tym podkreślić, że często delecja 17p i mutacja *TP53* wykrywane są jednocześnie (*Campo 2018*).

Europa

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez Jeyakurmaran i współautorów zapadalność na CLL w Europie w 2015 r. wahała się między 3,6:100 000 a 6,9:100 000 osób rocznie, co daje średnią zapadalność na poziomie 4,88: 100 000 osób rocznie. Zakładając, że populacja krajów Unii Europejskiej w 2015 r. liczyła 508 243 000 osób szacunkowo pierwszą linię leczenia mogło otrzymywać 15 545 pacjentów (zakres 11 468-21 98), spośród których 10 484 osób (zakres 7 735-14 825) nie mogło otrzymywać leczenia pełnymi dawkami fludarabiny. Pośród nich wyróżniono 1 119 chorych (zakres 826-1 583) z del17p/mutacją *TP53* oraz 9 365 pacjentów (zakres 6 909-13 242) z ciężkimi schorzeniami współistniejącymi (bez względu na ich wiek) (*Jeyakumar 2016*).

Polska

Według danych raportowanych na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zachorowalność na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 w 2018 r. wynosiła 1 953 osób, natomiast śmiertelność

1 430 osób (Tabela 12). Zgodnie z założeniami przedstawionymi przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1) (AOTMiT AWA 294/2020) przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białacek, przy czym około 70% białacek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w 2018 r. wynosiła około 1 367 osób.

Tabela 12. Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2021).

	2018	2017	2016	2015	2014	2013
Zachorowalność						
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91	1 953	1 801	1 754	1 883	1 989	2 234
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91.1*	1 367	1 261	1 228	1 318	1 392	1 564
Śmiertelność						
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91	1 430	1 284	1 334	1 279	1 201	1 307

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

We wspomnianym dokumencie opublikowano również dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 leczonych na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 2014-I połowa 2020 r. według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (AOTMiT AWA 294/2020). Dane te przedstawiono w tabeli poniżej, należy jednak zauważyć, że nie uwzględniają one innych substancji stosowanych w leczeniu CCL, przez co mogą być zaniżone.

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

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

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

Tabela 14. Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące według danych NFZ (AOTMiT 005/2020).

	2015	2014	2013	2012
Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące	16 704	15 742	13 581	12 656
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia)	3 342	3 382	3 258	3 251

Dane dotyczące zachorowalności i umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową opracowane na podstawie danych KRN przedstawiono również w publikacji „Przewlekła białaczka limfocytowa – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzenia chorobą. Biała Księga” (Tabela 15 i Tabela 16). Postać przewlekła białaczki limfocytowej (C91.1) jest najczęstszą formą białaczki limfocytowej (C91) – w 2013 r. stanowiła ona prawie 80 proc. zachorowań u obu płci wśród wszystkich białaczek limfocytowych (C91). Jak wskazują autorzy zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową charakteryzuje rosnący trend w populacji mężczyzn i kobiet. Wartość współczynnika zachorowalności w latach 1999-2013 wzrosła o ponad 150 proc. u obu płci osiągając u mężczyzn poziom 3,3:100 000, a u kobiet 1,7:100 000 (2,4: 100 000 w populacji ogólnej). Wzrost zachorowalności obserwuje się również we wszystkich grupach wiekowych. Przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) stanowiła w 2013 r. około 80 proc. zgonów z powodu wszystkich typów białaczek limfocytowych (C91). Tempo wzrostu zachorowalności mężczyzn w grupach wiekowych jest wyższe niż kobiet. Umieralność mężczyzn z powodu CLL wzrastała w Polsce w obserwowanym okresie, z 1,4: 100 000 w 2000 r. do 1,8: 100 000 w 2013 r. Trend umieralności kobiet w okresie 2000-2013 nie wykazywał znaczących zmian, 0,6-0,8:100 000. Standaryzowany współczynnik umieralności dla populacji ogólnej w 2013 r. wynosił 1,2:100 000. Wśród osób w średnim wieku umieralność pozostawała na

stałym poziomie u obu płci, natomiast u osób powyżej 65 r. ż. notuje się wzrost umieralności u obu płci, przy czym wyraźnie większy u mężczyzn (*Didkowska 2016*).

Tabela 15. Liczba zachorowań, współczynnik surowy i standaryzowany zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 – opracowanie na podstawie danych KRN (*Didkowska 2016*).

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

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

Tabela 16. Liczba zgonów, współczynnik surowy i standaryzowany umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 – opracowanie na podstawie danych KRN (*Didkowska 2016*).

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

Rok	Mężczyźni			Kobiety			Ogółem		
	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.
2007	427	2,3	1,5	333	1,7	0,7	760	2,0	1,0
2008	479	2,6	1,6	351	1,8	0,7	830	2,2	1,1
2009	493	2,7	1,7	382	1,9	0,8	875	2,3	1,2
2010	499	2,7	1,7	362	1,8	0,7	861	2,2	1,1
2011	538	2,9	1,8	355	1,8	0,7	893	2,3	1,1
2012	524	2,8	1,6	413	2,1	0,8	937	2,4	1,1
2013	604	3,2	1,8	384	1,9	0,7	988	2,6	1,2

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

W odniesieniu do częstości występowania mutacji genu *TP53* należy mieć na uwadze, że na terenie Polski prowadzony jest projekt zainicjowany przez Polską Grupę ds. Białaczek Dorosłych pt. „Ocena genetycznych i immunologicznych czynników rokowniczych i predykcyjnych odpowiedzi na leczenie chorych z oporną i nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową, w szczególności leczonych inhibitorami receptora B-komórkowego. Badanie obserwacyjne Polskiej Grupy ds. Białaczek Dorosłych (PALG)”. Do badania kwalifikowani są pacjenci z nawrotową lub/i oporną postacią CLL/SLL, którzy nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do leczenia w programie lekowym, ale u których nie stwierdzono del17p w badaniu FISH (PALG 2018, PALG 2020). W chwili obecnej brak opublikowanych wyników tego badania.

2.7 Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej

Przewlekła białaczka limfocytowa jest w zdecydowanej większości przypadków chorobą nieuleczalną, a celem terapii — podobnie jak w innych indolentnych nowotworach układu chłonnego — są kontrola progresji choroby, przedłużenie życia i poprawa jego jakości. Postęp, jaki się dokonał w ostatnich latach w poznaniu biologii CLL, przyczynił się do wprowadzenia nowych leków do terapii tej choroby, co wpłynęło na zmianę obowiązujących standardów leczenia (*PTOK 2020*). Pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą oraz małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji, podczas gdy wskazaniem do rozpoczęcia terapii jest stwierdzenie **choroby aktywnej**, czyli spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- oznaki progresji choroby w szpiku kostnym objawiające się pojawieniem się lub pogorszeniem niedokrwistości i/lub trombocytopenii. Punkty odcięcia dla Hb to < 100 g/l ($< 6,21$ mmol/l) lub dla PLT $< 100 \times 10^9/l$. Należy zwrócić uwagę, że dla niektórych pacjentów poziom PLT $< 100 \times 10^9/l$ może być stabilny przez dłuższy okres czasu i nie stanowić automatycznie wskazania do rozpoczęcia leczenia;
- masywna (tj. ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żeberowego) lub postępująca lub objawowa splenomegalia;
- masywna (tj. ≥ 10 cm w osi długiej) lub postępująca lub objawowa limfadenopatia;
- postępująca limfocytoza ze wzrostem $\geq 50\%$ przez 2 miesiąca lub LDT (z ang. *lymphocyte doubling time*) < 6 mies.
- komplikacje autoimmunologiczne np. niedokrwistość lub trombocytopenia nieodpowiadająca na leczenie GKS;
- objawowe lub funkcjonalne zajęcie pozawęzłowe (np. skóra, nerki, płuca, kręgosłup);
- objawy związane z chorobą, tzn. wystąpienie któregoś z poniższych:
 - niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu 6 miesięcy;
 - istotne zmęczenie (tj. ECOG PS ≥ 2 , uniemożliwiające prace lub codzienne aktywności);
 - gorączka $\geq 38,0$ st. przez ≥ 2 tygodnie bez objawów infekcji;
 - nocne poty przez ≥ 1 miesiąc bez objawów infekcji (*ESMO 2020*).

2.7.1 Wytyczne kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 12 dokumentów stanowiących wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez poniższe towarzystwa:

- Wytyczne krajowe:
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020).*
 - *Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL (PTHIT-PALG-CLL 2016);*
- Wytyczne zagraniczne i międzynarodowe:
 - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 4.2021);*
 - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021a);*
 - *European Society for Medical Oncology (ESMO 2020);*
 - *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2020);*
 - *Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON 2020);*
 - *French CLL Study Group (FILO 2020);*
 - *Grupo Español ~ de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC 2020);*
 - *British Society for Haematology (BSH 2018);*
 - *Kanadyjskie wytyczne evidence-based (Owen 2018);*
 - *Croatian Cooperative Group for Hematologic Disease (KROHEM CLL 2017).*

Data ostatniego wyszukiwania: 05.07.2021 r.

2.7.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

2.7.1.1.1 *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)*

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

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

Zdaniem autorów wytycznych w terapii I linii u pacjentów, u których chemioterapia musi być zredukowana z uwagi na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek (*unfit*) najczęściej stosowanym do niedawna lekiem był chlorambucyl. Obecnie w tej grupie pacjentów zalecanym standardem leczenia stała się immunochemioterapia w postaci **chlorambucylu** w skojarzeniu z **przeciwciałem anti-CD20 (ofatumumab, rytuksymab)** (IA). U chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii można rozważyć również **ibrutynib** (IC) (PTOK 2020).

Ostatnie doniesienia naukowe dotyczące leków hamujących przekazywanie sygnałów z receptora limfocyty B istotnie wpłynęło na zmianę standardów leczenia pacjentów z CLL i delecją 17p/mutacją *TP53*. Do niedawna jako najskuteczniejszą opcję terapeutyczną w tej grupie pacjentów uważano alemtuzumab. Aktualnie zalecaną terapią są inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: **ibrutynib i idelalizyb** (IIA), przy czym w pierwszej linii leczenia chorych na CLL z del. 17p/mut. *TP53* idelalizyb znajduje zastosowanie, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia. Ibrutynib stosowany jest w monoterapii, a idelalizyb w skojarzeniu z **rytuksymabem**. W przypadku braku dostępności powyższych terapii sugeruje się skojarzenia: **alemtuzumab + metyloprednizolon, duże dawki GKS i/lub rytuksymab, FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20+chlorambucyl (IVC)**. Ponadto, autorzy wytycznych wyróżniają również możliwość włączenia terapii **wenetoklaksem**, w przypadku leczenia pacjentów, u których terapia inhibitorami BCR jest nieodpowiednia lub się nie powiodła (PTOK 2020).

Wybór odpowiedniej terapii u pacjentów ze wznową CLL zależy przede wszystkim od obecności mutacji del. 17p/mut. *TP53* oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie I linii, a ponadto od stanu ogólnego chorego i chorób współistniejących. U chorych bez powyższej aberracji chromosomowej można powtórzyć schemat stosowany w pierwszej linii, jeśli czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy niż 24-36 miesięcy (IIB). Ponadto, można w tej grupie pacjentów również zastosować schemat **FCR/CCR** (ew. w zmniejszonych dawkach), **B+R, inhibitory BCR, HDMP + rytuksymab**. Z kolei, jeśli czas trwania odpowiedzi był krótszy lub pojawiła się oporność na immunochemioterapii (definiowana jako brak odpowiedzi lub wznowa po okresie krótszym niż 6 miesięcy), należy podać schematy leków inne niż wcześniej stosowane (IIB). U pacjentów, u których nie można zastosować mielosupresyjnej chemioterapii, należy rozważyć **HDMP i/lub rytuksymab** lub schemat **RCD** (cyklofosfamid, rytuksymab, deksametazon), który jest szczególnie zalecany u chorych z cytopeniami autoimmunizacyjnymi (IVC). Jeżeli stwierdzana zostaje del. 17p/mut. *TP53* to zalecaną opcją terapeutyczną przez ekspertów PTOK są (niezależnie od czasu trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) inhibitory BCR (**ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab**) (IIA). Nową opcją leczenia R/R CLL jest antagonistą BCL-2 – **wenetoklaks** (IIB), który pozwala uzyskać

odpowieź u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami BCR. W razie braku dostępności do nowych metod leczenia inne opcje terapeutyczne obejmują **alemtuzumab, duże dawki kortykosteroidów** i/lub **rytuksymab** (IVC). Obecnie u pacjentów z grupy standardowego ryzyka (brak del. 17p/mut. *TP53*, złożonego kariotypu, delecji 11q) procedura allo-HSCT jest zalecana w przypadku braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu inhibitorami BCR (IVB). U osób z grupy wysokiego ryzyka (obecność del. 17p/mut. *TP53* i/lub złożonego kariotypu) allo-HSCT jest zalecana po niepowodzeniu dwóch linii terapii i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorem BCR lub lekiem w badaniu klinicznym oraz u pacjentów z opornością lub progresją po leczeniu inhibitorami BCR, którzy otrzymywali leczenie w postaci antagonisty BCL2, niezależnie od tego, czy uzyskano odpowiedź (IVB) (*PTOK 2020*).

2.7.1.1.2 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL (PTHIT-PALG-CLL)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano ponadto drugi, starszy dokument (opublikowany w 2016 r.) opracowany przez zespół ekspertów towarzystw naukowych *Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów* oraz *Polish Adult Leukemia Group-CLL* (Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych).

W przypadku pacjentów z CLL dotychczas nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii aktualnie zalecanym postępowaniem jest immunochemioterapia w postaci **chlorambucylu** w skojarzeniu z **przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab, ofatumumab)**. U chorych w bardzo zaawansowanym wieku, złym stanie ogólnym, przy braku możliwości zastosowania leków drogą dożylną można zastosować monoterapię **chlorambucylem** lub **cyklofosfamidem** (*PTHIT-PALG-CLL 2016*).

Z kolei, w przypadku leczenia I linii pacjentów z obecną delecją 17p/mutacją *TP53* za najskuteczniejszą terapię spośród konwencjonalnych metod leczenia uważa się zastosowanie inhibitorów BCR. Aktualnie zalecaną opcją leczenia w I linii w tej grupie chorych są: **ibrutynib** i **idelalizyb** w połączeniu z **rytuksymabem**. Zgodnie z rekomendacjami EMA idelalizyb może być stosowany w 1. linii leczenia CLL u pacjentów z del17p/mut. *TP53*, którzy nie mogą otrzymywać alternatywnego leczenia, przy czym niezbędne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka powikłań infekcyjnych. Inne opcje terapeutyczne wymieniane przez ekspertów *PTHIT-PALG-CLL* to: **alemtuzumab + GKS, rytuksymab + ddGKS [metyprednizolon], schematy FCR/CCR** (*PTHIT-PALG-CLL 2016*). W tabeli poniżej podsumowano zalecane postępowanie w ramach I linii leczenia.

Tabela 17. Algorytm leczenia I linii CLL (PTHIT-PALG-CLL 2016).

Rozpoznanie i określenie stopnia zaawansowania CLL			
Progresywna lub objawowa CLL		Bezobjawowa CLL lub bez progresji	
Delecja 17p/mut. TP53		Brak delecji 17p/mut. TP53	
MŁODSI BEZ INNYCH CHOROÓB	STARSI Z CHOROBIAMI WSPÓŁISTNIEJĄCYMI	CHOROZY BEZ INNYCH CHOROÓB	CHOROZY Z CHOROBIAMI WSPÓŁISTNIEJĄCYMI ^{&}
IBR, IDEL+R*, FCR/CCR, rozważyć allo-HSCT w remisji	IBR, IDEL+R*, CHB+anty-CD20, CHB	FCR/CCR [^] B+R [#] , zredukowane FCR/CCR [#] , CHB+anty- CD20 [#] , CHB [#]	CHB + anty-CD20, CHB
			Observacja do progresji

IBR – ibrutynib; IDEL + R – idelalizyb + rytuksymab; CHB – chlorambucyl; B+R – bendamustyna + rytuksymab; FCR/CCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab.

* brak innych opcji terapeutycznych, stosowanie zaleceń w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń;

[^] młodzi;

[#] starsi (> 65 rż) bez innych chorób i/lub po przebytych infekcjach;

[&] CIRS > 6 i/lub CrCl < 70 ml/min.

W terapii II linii decyzja terapeutyczna zależy od czasu trwania remisji i stanu ogólnego chorego. Leczenie I linii może zostać powtórzone, jeśli czas trwania remisji przekracza 12-24 miesiące w przypadku chemioterapii i 24-36 miesięcy w przypadku immunochemioterapii. U takich pacjentów wskazane jest podanie schematu **FCR/CCR**, szczególnie jeśli nie był on zastosowany w leczeniu I linii. Wcześniejsze stosowanie rytuksymabu nie ogranicza skuteczności schematu FCR u chorych w nawrocie. Należy jednak podkreślić, że podejmując decyzję o leczeniu FCR w kolejnych liniach trzeba uwzględnić ogólny stan chorego i jego wiek. Chorzy otrzymujący FCR w I linii, którzy wymagają leczenia w okresie 24-36 miesięcy od ostatniej terapii są kandydatami do immunochemioterapii **bendamustyną z rytuksymabem** lub nowymi inhibitorami BCR/BCL-2 (jeśli obecna del17p/mut. TP53), ze względu na niekorzystne rokowanie porównywalne do chorych, u których obserwowano nawrót w okresie do 2 lat po immunochemioterapii FCR/CCR. W przypadku wcześniejszego nawrotu lub opornej postaci CLL (określonej jako wczesny nawrót w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) należy zastosować inne leczenie niż w 1. Linii. Wybór kolejnej linii leczenia zależy od stanu ogólnego chorego, współistnienia chorób towarzyszących, rodzaju i odpowiedzi na wcześniejsze terapie oraz zaburzeń TP53 (delecja 17p i mutacja TP53). Terapia **rytuksymabem** powinna być rozważona u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej tego leczenia. U pacjentów z delecją 17p/mut. TP53, pierwotnie opornych lub z nawrotem < 24 miesięcy od uzyskania odpowiedzi na fludarabinę, należy rozważyć zastosowanie innych inhibitorów przekazywania sygnału przez receptor B-komórkowy – **ibrutynibu** lub **idelalizybu z rytuksymabem**. W przypadku braku dostępności do nowych leków możliwe jest podanie **alemtuzumabu**, **dużych dawek GKS z rytuksymabem** lub **leków eksperymentalnych w ramach badań klinicznych**. U młodszych chorych z delecją 17p należy rozważyć allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych. Kolejną opcją wyróżnianą przez polskich ekspertów jest również skojarzenie **bendamustyny z rytuksymabem** lub **bendamustyny** w monoterapii u chorych

w nawrocie lub opornych na wcześniejsze terapie niezawierające tego leku. U wcześniej leczonych chorych można również stosować schematy zawierające **alemtuzumab**. Lekiem wykazującym skuteczność w grupie chorych opornych i nawrotowych wyróżniono także **ofatumumab**, szczególnie u pacjentów starszych > 70 r.ż. oraz mających niekorzystne rokowanie, w tym del. 17p/mut. *TP53*. Stosowanie immunochemioterapii R-CHOP ma aktualnie coraz bardziej ograniczone znaczenie w terapii chorych na PBL. Jedynym pewnym wskazaniem jest transformacja Richtera do DLBCL, w pozostałych wskazaniach nie wykazano korzyści z takiej formy leczenia, wskazując na ograniczoną skuteczność przy dość wysokiej toksyczności. **Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych** (allo-HSCT) pozostaje jedyną metodą, która może doprowadzić do wyleczenia CLL. Z uwagi na poważne powikłania związane z tą procedurą jest ona zarezerwowana wyłącznie dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Allo-HSCT powinna być rozważona u młodszych chorych opornych na analogi puryn lub z wczesnym nawrotem (< 12 miesięcy) i u chorych z delecją 17p. Autorzy podkreślają również, że wprowadzenie inhibitorów BCR i antagonistów BCL-2 istotnie zmieniło możliwości leczenia chorych na oporną/nawrotową CLL i wpływa na zmianę wskazań do allo-HSCT. Zwraca się również uwagę na wenetoklaks, który stanowi atrakcyjną opcję terapeutyczną dla chorych z zaburzeniami ścieżki sygnałowej *TP53*. Podsumowując, zdaniem autorów w leczeniu kolejnych linii CLL powinno się rozważyć zastosowanie inhibitorów BCR i BCL-2, jeśli są dostępne. Można stosować również schematy FCR, FA (fludarabina + alemtuzumab), CC, CCR, bendamustynę w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, alemtuzumab w monoterapii, ofatumumab lub rytuksymab w zagęszczonych dawkach w monoterapii lub w połączeniu z dużymi dawkami GKS (metyloprednizolon, deksametazon) (*PTHIT-PALG-CLL 2016*). Zalecenia zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 18. Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych na oporną lub nawrotową CLL (*PTHIT-PALG-CLL 2016*).

Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową CLL						
NAWRÓT PO 24 MIES. OD ROZPOCZĘCIA 1. LINII LECZENIA			NAWRÓT DO 24 MIES. OD ROZPOCZĘCIA 1. LINII LUB OPORNOŚĆ NA LECZENIE			
Brak del. 17p/mut. <i>TP53</i>		Del. 17p/mut. <i>TP53</i>	Brak del. 17p/mut. <i>TP53</i>		Del. 17p/mut. <i>TP53</i>	
MŁODSI BEZ CHORÓB WSPÓŁISTNIEJĄCYCH	STARSI Z CHOROBAMI WSPÓŁISTNIEJĄCYMI		MŁODSI BEZ CHORÓB WSPÓŁISTNIEJĄCYCH	STARSI Z CHOROBAMI WSPÓŁISTNIEJĄCYMI	MŁODSI BEZ CHORÓB WSPÓŁISTNIEJĄCYCH	STARSI Z CHOROBAMI WSPÓŁISTNIEJĄCYMI
Badania kliniczne	Powtórzyć 1. linię leczenia B+R Badania kliniczne	Leczenie jak we wczesnym nawrocie	IBR; B+R; HDMP/-R; badania kliniczne w remisji rozważyć allo-HSCT	IBR, B+R, zredukowany FCR/CCR, HDMP/-R, badania kliniczne	IBR, IDEL+R, HDMP/-R, rozważyć allo-HSCT, badania kliniczne	IBR, IDEL+R, HDMP/-R, badania kliniczne

IBR – ibrutynib; **IDEL + R** – idelalizyb + rytuksymab; **B+R** – bendamustyna + rytuksymab; **FCR/CCR** – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab/kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab; **HDMP/-R** – wysokie dawki GKS+rytuksymab.

2.7.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.7.1.2.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

W kwietniu 2021 r. amerykańskie towarzystwo **National Comprehensive Cancer Network** zaktualizowało wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenie przewlekłej białaczki limfatycznej (*NCCN 4.2021*). W nawiasach podano kategorię dowodów dotyczącą siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.

W leczeniu I linii pacjentów z CLL oraz obecną delecją 17p/mutacją *TP53* autorzy wytycznych rekomendują leczenie w ramach badań klinicznych [2A] z uwagi na niski odsetek odpowiedzi na chemioimmunoterapię wśród tych chorych. Z kolei wśród schematów leczenia zalecanych przez NCCN w ramach I linii terapii wyróżnia się **akalabrutynib** z lub bez **obinutuzumabem**, **ibrutynib** oraz skojarzenie **wenetoklaksu z obinutuzumabem** [2A]. Wśród pozostałych schematów, które również znajdują zastosowanie w powyższym wskazaniu wyróżniono: **alemtuzumab ± rytuksymab**, **HDMP + rytuksymab**, **obinutuzumab**, **zanubrutynib** (szczególnie u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania pozostałych BTKi) [2A]. Wśród preferowanych terapii w ramach II i kolejnych linii w tej podgrupie chorych wyróżniono **akalabrutynib** [kategoria 1]. Zwrócono uwagę, że skuteczność akalabrutynibu nie została wykazana w przypadku leczenia CLL odpornej na ibrutynib z obecną mutacją *BTK C481S*. Przeciwnie, korzyści ze stosowania AKA uzyskiwali chorzy z nietolerancją ibrutynibu. Wśród innych preferowanych schematów leczenia w odpornej lub nawrotowej CLL wyróżnia się: **ibrutynib** [kategoria 1], **wenetoklaks + rytuksymab** [kategoria 1], **duwelizyb** [2A], **idelalizyb + rytuksymab** [2A], **wenetoklaks** [2A]. Ponadto, wśród innych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu rekomendowano: **alemtuzumab ± rytuksymab**, **HDMP + rytuksymab**, **idelalizyb**, **lenalidomid ± rytuksymab**, **ofatumumab**, **zanubrutynib** (dla pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania BTKi) [2A]. Alemtuzumab i ofatumumab mają ograniczoną skuteczność w przypadku węzłów chłonnych o średnicy > 5 cm (*NCCN 4.2021*).

Leczenie chorych bez obecnej delecji 17p/mut. *TP53* zależy od stanu ogólnego chorego (możliwość zastosowania analogów purynowych) oraz wieku. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie rekomendacji NCCN I i II linii leczenia w tej podgrupie chorych.

Tabela 19. Wytyczne praktyki klinicznej I i II linii leczenia u pacjentów z CLL bez delecji 17p/mut. *TP53* (*NCCN 4.2021*).

Podgrupa pacjentów	Schemat preferowany	Inne schematy
	I linia	

Podgrupa pacjentów	Schemat preferowany	Inne schematy
Pacjenci nietolerujący analogów purynowych (<i>frail</i>) z istotnymi chorobami współistniejącymi LUB pacjenci w wieku ≥ 65 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirensu kreatyniny < 70 ml/min).	AKA \pm OBI [kat. 1] IBR [kat. 1] VEN + OBI [kat. 1]	B + anty-CD20 [^] [kat. 2]; CHB+OBI [kat. 2]; HDMP+R [kat. 2B]; IBR+OBI [kat. 2B]; OBI [kat. 2B]; CHB [kat. 3]; R [kat. 3]
Pacjenci w wieku < 65 lat bez istotnych chorób współistniejących	AKA \pm OBI [kat. 1] IBR [kat. 1] VEN + OBI [kat. 2A]	B + anty-CD20 [#] [kat. 2A], FCR [§] [kat. 2A], HDMP+R [kat. 2B], IBR+R [kat. 2B]; PCR [kat. 3]
Oporna lub nawrotowa CLL		
Pacjenci z podgrupy <i>frail</i> z istotnymi chorobami współistniejącymi LUB pacjenci w ≥ 65 r \ddot{z} i młodszy chorzy z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny < 70 ml/min)	AKA [kat. 1] IBR [kat. 1] VEN + R [kat. 1] DUV [kat. 2A] IDEL+R [kat. 2A]	ALEM \pm R [kat. 2A]; CHB + R [kat. 2A]; FCR w zredukowanych dawkach [kat. 2A]; HDMP + R [kat. 2A]; IDEL [kat. 2A]; LEN \pm R [kat. 2A]; OBI [kat. 2A]; OFA [kat. 2A]; PCR w zredukowanych dawkach [kat. 2A]; VEN [kat. 2A], ZAN* [kat. 2A], ddR [kat. 2B], B+R [^] [kat. 2B], B+R+IBR [^] [kat. 2B], B+R+IDEL [^] [kat. 3]
Pacjenci w wieku < 65 lat bez istotnych chorób współistniejących	AKA [kat. 1] IBR [kat. 1] VEN+R [kat. 1] DUV [kat. 2A] IDEL+R [2A]	ALEM \pm R [kat. 2A]; B + R [kat. 2A]; FC+OFA [kat. 2A]; FCR [kat. 2A]; HDMP+R [kat. 2A]; IDEL [kat. 2A]; LEN+R [kat. 2A]; OBI [kat. 2A]; OFA [kat. 2A]; PCR [kat. 2A]; VEN [kat. 2A]; ZAN* [kat. 2A], B+R+IBR [^] [kat. 2B], B+R+IDEL [^] [kat. 2B]

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

* dla pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania innych BTKi;

[^] schematy nie zalecane dla pacjentów z podgrupy *frail*;

[#] rytuksymab, ofatumumab, obinutuzumab;

[§] preferowane u pacjentów z obecną mutacją *IgHV*.

W dokumencie nie przedstawiono szczegółowych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów bez obecności mutacji genu *IgHV* (*unmut-IgHV*), ale zwrócono uwagę, że zastosowanie ibrutynibu (zamiast chemioimmunoterapii) może być korzystne wśród młodych pacjentów *unmut-IgHV*. Ponadto, doniesienia naukowe wskazują, że akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem wydłużają PFS zarówno w grupie chorych *unmut-IgHV* jak i *mut-IgHV* w porównaniu do chlorambucylu stosowanego z obinutuzumabem. Z kolei zastosowanie FCR w I linii wiąże się z korzystnymi wynikami głównie w podgrupie pacjentów z obecną powyższą mutacją i stanowią preferowaną terapię I wyboru wśród tych chorych. Dane literaturowe sugerują, że skojarzenie ibrutynibu z rytuksymabem było bardziej skuteczne niż FCR u chorych do 70 r \ddot{z} bez del. 17p/mut. *TP53*, szczególnie w podgrupie pacjentów bez mutacji *IgHV* (*NCCN 4.2021*).

Podsumowując, eksperci NCCN zaznaczają, że leczenie I wyboru pacjentów z CLL powinno być dobierane po uwzględnieniu stadium choroby, obecności delecji 17p/mutacji *TP53*, statusu mutacji *IgHV* (w przypadku rozważania chemioimmunoterapii), wieku chorego, stanu sprawności, chorób współistniejących

oraz profilu bezpieczeństwa. **Ibrutynib** oraz **akalabrutynib** z lub bez **obinutuzumabu** stanowią preferowaną I linię leczenia u pacjentów z CLL/SLL szczególnie w podgrupie chorych wysokiego ryzyka, tj. z obecnymi del. 17p/mut. *TP53* lub bez mutacji *IgHV*. Inną opcją terapeutyczną zalecaną w I linii leczenia u chorych z del. 17p/mut. *TP53* jest schemat **wenetoklaksu z obinutuzumabem**. W I linii nie rekomenduje się jednak **idelalizybu**. Schemat **FCR** jest rekomendowany u pacjentów < 65 rż z obecną mutacją genu *IgHV*. W leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową CLL rekomendowane są: **ibrutynib, idelalizyb (± rytuksymab), akalabrutynib, duwelizyb** oraz **wenetoklaks ± rytuksymab** (*NCCN 4.2021*).

2.7.1.2.1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Na portalu *National Institute for Health and Care Excellence* opracowywane są algorytmy postępowania w przypadku rozpoznania różnych schorzeń, w tym przewlekłej białaczki limfocytowej (*NICE 2021a*). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione rekomendacje dotyczące poszczególnych technologii oraz zalecana wskazania.

Tabela 20. Rekomendacje dotyczące stosowania poszczególnych technologii w leczeniu CLL (*NICE 2021a*).

Linia leczenia	Lek/schemat	Rekomendowane wskazanie
I LINIA LECZENIA	Wenetoklaks + obinutuzumab [VEN+OBI]	Terapia pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych, u których stwierdza się <u>del. 17p/mut. <i>TP53</i> lub brak del. 17p/mut. <i>TP53</i></u> u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia FCR lub BR. Ponadto VEN+OBI rekomendowane do stosowania w ramach <i>Cancer Drugs Fund</i> w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych z <u>del. 17p/mut. <i>TP53</i>, którzy kwalifikują się do leczenia FCR lub BR</u>
	Wenetoklaks [VEN]	Rekomendowany w ramach <i>Cancer Drug Fund</i> jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych z CLL oraz <u>obecną del. 17p/mut. <i>TP53</i>, u chorych niekwalifikujących się do leczenia inhibitorami BCR</u>
	Ibrutynib [IBR]	Ibrutynib w monoterapii jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL oraz <u>del. 17p/mut. <i>TP53</i>, niekwalifikujących się do leczenia chemioimmunoterapią.</u>
	Idelalizyb + rytuksymab [IDEL+R]	Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem jest rekomendowany w terapii pacjentów dorosłych z rozpoznaniem CLL, <u>nieleczonych, z obecną del. 17p/mut. <i>TP53</i>.</u>
	Obinutuzumab [OBI]	Rekomendowany w skojarzeniu z chlorambucylem jako opcja terapeutyczna dla dorosłych z CLL, wcześniej <u>nieleczonych, u których występują choroby towarzyszące uniemożliwiające zastosowanie terapii opartej na schematach zawierających pełnodawkową fludarabinę</u> . Kryterium koniecznym do włączenia leczenia jest <u>brak możliwości zastosowania schematów zawierających bendamustynę.</u>
	Bendamustyna [B]	Rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu I linii CLL (Binet B/C) <u>u pacjentów, dla których zastosowanie chemioterapii zawierającej fludarabinę jest niemożliwe.</u>
	Rytuksymab [R]	Rekomendowany w schemacie z cyklofosfamidem, jako opcja terapeutyczna <u>I linii u pacjentów kwalifikujących się do takiej terapii.</u>
	Fludarabina [F]	Fludarabina w monoterapii w zarejestrowanym wskazaniu nie jest rekomendowana do stosowania w ramach I linii leczenia u pacjentów z CLL.
	OPO RNA — NA- WR	Akalabrutynib [AKA]

Wenetoklaks + rytuksymab [VEN+R]	Skojarzenie wenetoklaksu z rytuksymabem jest rekomendowane, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, <u>którzy otrzymywali co najmniej 1 wcześniejszą linię leczenia.</u>
Wenetoklaks [VEN]	Wenetoklaks jest rekomendowany do stosowania w ramach <i>Cancer Drug Fund</i> , zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL z <u>obecną del. 17p/mut. TP53</u> , u których doszło do <u>progresji podczas leczenia inhibitorami BCR</u> lub <u>bez obecnej del. 17p/mut. TP53</u> , u chorych u których doszło do <u>progresji po obu – chemioimmunoterapii i terapii inhibitorami BCR.</u>
Ibrutynib [IBR]	Ibrutynib w monoterapii jest rekomendowany, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych z CLL, <u>u których zastosowano co najmniej 1 wcześniejszą linię leczenia.</u>
Idelalizyb + rytuksymab [IDEL+R]	Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem jest rekomendowany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, u których było zastosowane leczenie, ale doszło do <u>nawrotu w ciągu 24 mies.</u>
Rytuksymab	Rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem (FCR) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów z <u>oporną lub nawrotową CLL</u> z wyjątkiem przypadków oporności na fludarabinę (brak odpowiedzi na fludarabinę lub nawrót w ciągu 6 mies. od leczenia) lub wcześniejszego leczenia rytuksymabem*. Rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem jest rekomendowany do stosowania jedynie w ramach badań dotyczących pacjentów z oporną lub nawrotową CLL, u których uprzednio był stosowany rytuksymab*.
Fludarabina [F]	Doustna fludarabina jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna II linii do stosowania w leczeniu CLL pacjentów, u których doszło do <u>niepowodzenia lub nietolerancji I linii chemioterapii, którzy w przeciwnym razie otrzymaliby schemat: CHOP, CAP lub CVP.</u>

CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; **CAP** – cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizolon; **CVP** – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon.

* z wyjątkiem leczenia w ramach badań klinicznych w dawce niższej niż zarejestrowana do stosowania w CLL lub w ramach badań klinicznych w skojarzeniu z chemioterapią inną niż fludarabina i cyklofosfamid.

2.7.1.2.2 European Society for Medical Oncology (ESMO)

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

W leczeniu zaawansowanej choroby w ramach I linii (*front-line*) dostępnych jest kilka opcji terapeutycznych. Decyzja dotycząca doboru odpowiedniego postępowania powinna uwzględniać ocenę obecności zmutowanego genu *IgHV*, delecji 17p/mutacji *TP53* oraz czynników indywidualnych jak np. interakcje z innymi lekami stosowanymi przez pacjenta, choroby współistniejące, preferencje chorego i dostępność do leczenia. Zdaniem autorów rekomendacji skojarzenie **wenetoklaksu z obinutuzumabem** może być postępowaniem preferowanym w leczeniu pacjentów z chorobami współistniejącymi w porównaniu do chemioimmunoterapii. Dla pacjentów z podgrupy *fit* nie zdefiniowano ostatecznej rekomendacji dotyczącej miejsca zastosowania powyższego skojarzenia (VEN+OBI), jednak eksperci zwracają uwagę, że takie połączenie może również okazać się korzystne. Chemioimmunoterapia (CIT) znajduje zastosowanie w leczeniu I linii u pacjentów kwalifikujących się do takiego leczenia (*fit*) z obecnym zmutowanym genem *IgHV*. Należy jednak pamiętać o odległych skutkach takiego leczenia, jak np. ryzyku rozwoju wtórnych nowotworów, białaczek, zespołów mielodysplastycznych i zakażeń. W ramach CIT młodzi pacjenci

kwalifikujący się do tej terapii otrzymują schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). **Bendamustyna z rytuksymabem** stanowią opcję terapeutyczną zarezerwowaną dla chorych powyżej 65 rż z uwagi na podwyższone ryzyko zakażeń i wtórnych nowotworów w przypadku stosowania FCR. Dla chorych z istotnymi chorobami współistniejącymi należy rozważyć skojarzenie **chlorambucylu z obinutuzumabem**, jeśli terapie celowane nie są dostępne. Powyższe postępowanie potencjalnie może być również rozważone u starszych chorych w podgrupie *fit*, jednak w momencie opracowywania wytycznych dane wspierające takie postępowanie były ograniczone. Leczenie CLL u chorych z nieobecny zmutowanym genem *IgHV* bez del.17p/mut. *TP53* uwzględnia zastosowanie **ibrutynibu** (dane dla pacjentów *fit* są w trakcie badań klinicznych). Z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa CIT na tym etapie nie jest preferowanym leczeniem, ale może być rozważony, jeśli inne opcje terapeutyczne nie są dostępne. **Wenetoklaks i obinutuzumab lub ibrutynib lub akalabrutynib** są zalecane w leczeniu chorych *unfit* bez zmutowanego genu *IgHV*. W leczeniu pacjentów z obecną delecją 17p lub mutacją *TP53* terapią I linii są BTKi – w tym rekomendowano **ibrutynib lub akalabrutynib lub wenetoklaks lub idelalizyb + rytuksymab**. Chemioimmunoterapia nie jest zalecana w tej grupie chorych z uwagi na niekorzystne rokowanie niezależnie od statusu *IgHV*. W tej populacji pacjentów alternatywnie można zastosować inhibitory BCL-2 – **wenetoklaks** – w przewlekłej monoterapii lub leczeniu skojarzonym z **obinutuzumabem**. Dla pacjentów niekwalifikujących się do żadnej innej terapii można rozważyć skojarzenie **idelalizybu z rytuksymabem** (ESMO 2020).

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

Tabela 21. I linia leczenia CLL (ESMO 2020).

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

CIT – chemioimmunoterapia; CLBO – chlorambucyl + obinutuzumab; FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; IGHV – immunoglobulin heavy chain variable; AKA – akalabrutynib;

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

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

³ jeśli dostępny.

W przypadku pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby leczenie powinno być rozpoczęte przede wszystkim u chorych objawowych. Bezobjawowi pacjenci mogą być obserwowani przez dłuższy okres czasu bez wdrażania leczenia. Objawowy nawrót choroby w ciągu 3 lat po I linii leczenia lub oporność

na zastosowaną terapię jest wskazaniem do zmiany schematu leczenia niezależnie od I linii (CIT lub nowe technologie). W powyższym przypadku zaleca się wdrożenie terapii **wenetoklaksem** z **rytuksymabem** przez 24 miesiące lub **ibrutynibem** lub **akalabrutynibem** lub innym BTKis (jeśli dostępny) w terapii przewlekłej. Alternatywnie zastosowani znajdują również skojarzenie **idelalazybu** z **rytuksymabem** lub CIT (szczególnie u chorych bez delecji 17p/mutacji *TP53* oraz gdy inne terapie nie są dostępne). Skojarzenie **bendamustyny** z **rytuksymabem** może być powtórzone, jeśli odpowiedź na leczenie trwała co najmniej 3 lata. Z kolei, powtórne leczenie schematem **FCR** nie jest rekomendowane z uwagi na toksyczność takiego postępowania i wysokie ryzyko wtórnych nowotworów. W przypadku progresji na leczeniu BCRI po wcześniejszej terapii CIT preferowanym postępowaniem jest wdrożenie schematu zawierającego **wenetoklaks**. Jeśli odpowiedź na leczenie była długotrwała (> 3 lat) dopuszcza się ponowne zastosowanie wcześniejszego schematu, jednak dane dotyczące takiego postępowania są ograniczone oraz brak jest długotrwałych obserwacji (*ESMO 2020*).

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia objawowej nawrotowej CLL.

Tabela 22. Rekomendacje ESMO dotyczące leczenia nawrotowej CLL (*ESMO 2020*).

Objawowa nawrotowa CLL		
del. 17p/mut. <i>TP53</i>	krótka remisja (< 36 mies.)	długa remisja (> 36 mies.)
IBR lub AKA [IA] VEN + R¹ [IA] VEN² [IIIB] IDEL+R [IIB]	IBR lub AKA [IA] VEN + R¹ [IA] VEN² [IIIB] IDEL+R [IIB]	powtórzenie I linii leczenia [IIB] <u>lub</u> zmiana na: IBR lub AKA VEN + R¹ IDEL+R CIT³

rozważyć allo-SCT u odpowiednich pacjentów

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

¹ po wcześniejszej terapii ibrutynibem;

² po wcześniejszej CIT i BCRI;

³ powtórzenie FCR nie rekomendowane.

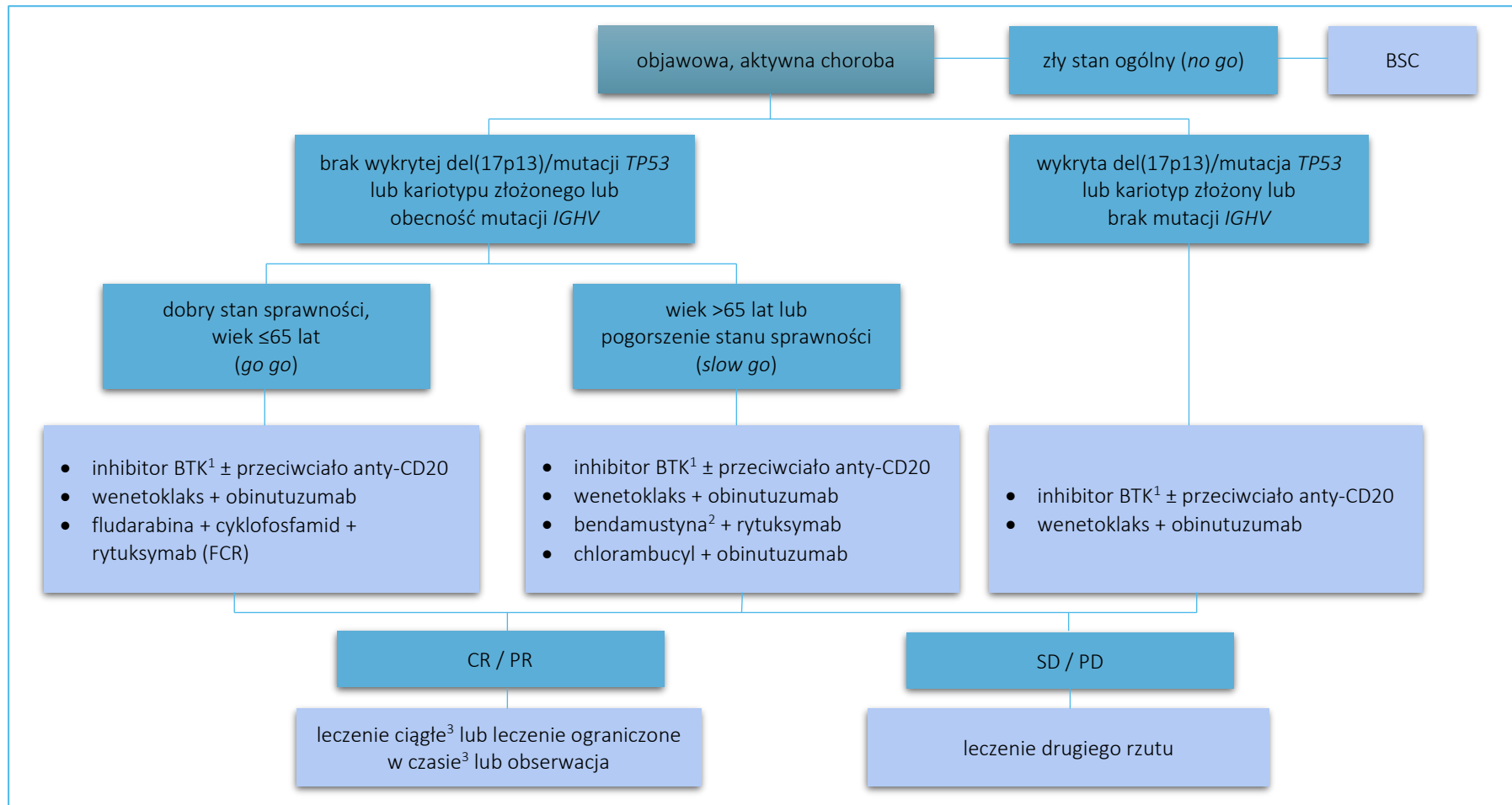
2.7.1.2.3 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

W 2020 r. opublikowano zalecenia niemieckiego towarzystwa specjalistycznego **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie** dotyczące diagnostyki i leczenia chorób hematologicznych i onkologicznych (*DGHO 2020*).

W przypadku CLL wybór leczenia zależy od statusu genetycznego, obecności chorób współistniejących (oceniając z użyciem skali CIRS [z ang. *Cumulative Illness Rating Scale*]), wydolności nerek i w mniejszym stopniu od wieku. Za genetyczne czynniki ryzyka uważa się obecnie: obecność mutacji del(17p13)

lub *TP53*, złożony kariotyp i brak mutacji genu *IGHV*. Zalecane terapie w ramach leczenia pierwszego rzutu podsumowano na diagramie poniżej.

Rycina 3. Leczenie I linii CLL wg niemieckich zaleceń DGHO (DGHO 2020).



1—inhibitor BTK ± przeciwciało anti-CD20 – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (akalabrutynib, ibrutynib), z obinutuzumabem/rytuksymabem lub bez; 2 – zmniejszenie dawki bendamustyny do 70 mg/m² pow. ciała (dni 1 + 2) u pacjentów z pogorszeniem stanu ogólnego; 3 – leczenie ciągłe aż do wystąpienia progresji choroby w przypadku ibrutynibu, leczenie ograniczone w czasie przez 12 miesięcy w przypadku wenetoklaksu, obserwacja po chemioterapii.

Jak wskazano w wytycznych opcje terapeutyczne w leczeniu I linii CLL ulegają aktualnie modyfikacji i poszerzeniu. U pacjentów z wykazaną obecnością mutacji del(17p13) lub TP53 i/lub ze złożonym kariotypem i/lub z brakiem mutacji IGHV stwierdza się mniejszy wskaźnik odpowiedzi terapeutycznych i krótszy czas przeżycia bez progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego po chemio- i chemioimmunoterapii (chlorambucyl, schematy zawierające fludarabinę, bendamustyna, również w skojarzeniu z rytuksymabem). U pacjentów z CLL wymagającą leczenia i z wykazaną mutacją del(17p13)/TP53 lub ze złożonym kariotypem lub z brakiem mutacji IGHV zaleca się, niezależnie od stanu ogólnego, po rozważeniu skuteczności i działań niepożądanych, zastosowanie BTKI (**akalabrutynib, ibrutynib**) ± przeciwciała anti-CD20 lub alternatywnie skojarzenia **wenetoklaks + obinutuzumab** (w okresie 12 miesięcy) w leczeniu pierwszego rzutu. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia BTKI możliwą alternatywą jest zastosowanie skojarzenia **wenetoklaks + obinutuzumab** lub ewentualnie skojarzenia **idelalizyby + rytuksymab** z uwzględnieniem profilu działań niepożądanych (podczas leczenia idelalizybem konieczna jest ścisła profilaktyka zapalenia płuc powodowanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) oraz badania przesiewowe pod kątem wirerii CMV).

W przypadku pacjentów z dobrym stanem sprawności (wiek ≤ 65 lat, CIRS <6), bez genetycznych czynników ryzyka CLL, z prawidłową wydolnością nerek i bez istotnych klinicznie chorób współistniejących (pacjenci *go go*) zaleca się stosowanie inhibitorów BTK (**akalabrutynib, ibrutynib**) ± **przeciwciała anti-CD20** (obinutuzumab, rytuksymab), skojarzenia **wenetoklaks + obinutuzumab** lub **schematu FCR**. Również dla pacjentów z pogorszeniem wydolności nerek i/lub z większym obciążeniem chorobami współistniejącymi (np. CIRS >6) dostępnych jest szereg różnych opcji terapeutycznych: **akalabrutynib, ibrutynib, wenetoklaks, chlorambucyl lub bendamustyna + przeciwciała anti-CD20** (obinutuzumab, rytuksymab).

U pacjentów w złym stanie ogólnym i z krótszą oczekiwaną długością życia z powodu chorób współistniejących pierwszym wyborem jest **leczenie wspomagające**. Gdy zły stan ogólny jest uwarunkowany głównie przez CLL, istnieje uzasadnienie dla zastosowania takich leków o działaniu przeciwnowotworowym, jak steroidy, chlorambucyl, bendamustyna, ibrutynib, wenetoklaks lub przeciwciała anti-CD20.

Wybór leczenia w nawrotowej/opornej na leczenie CLL zależy od wielu indywidualnych czynników. Poza wiekiem i chorobami współistniejącymi u pacjenta są to przede wszystkim parametry kliniczne, takie jak rodzaj zastosowanego leczenia pierwszego rzutu, czas trwania uzyskanej dzięki niemu remisji oraz zmiany właściwości biologicznych CLL stwierdzone po początkowym postawieniu rozpoznania, np. wykrycie mutacji del(17p13) lub TP53 czy pojawienie się swoistych mutacji nadających oporność (w genach

BTK, *PLCG2* lub *BCL2*) po leczeniu inhibitorami BTK lub BCL2 (w przypadku ich obecności powtórzenie poprzedniego leczenia wydaje się nie być uzasadnione). Pacjenci, którzy okazali oporni na aktualne standardowe schematy chemioimmunoterapii (FCR, chlorambucyl + obinutuzumab, rytuksymab) lub uzyskali po niej jedynie krótką remisję (< 2-3 lata), a także pacjenci z nawrotem choroby z obecnością mutacji *del(17p13)* lub *TP53*, mają niekorzystne rokowanie.

U pacjentów leczonych wcześniej ibrutynibem skojarzenie **wenetoklaks + rytuksymab**, ze względu na jego wysoką skuteczność i ograniczony czas trwania leczenia (2 lata) stanowi preferowany standard leczenia począwszy od leczenia II linii, niezależnie od czynników ryzyka (aberracja w genie *TP53*) i stanu sprawności. Wydaje się, że u pacjentów leczonych wcześniej wenetoklaksem w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CD20, jeśli utrzymywała się po nim dłuższa remisja, jest możliwe ponowienie leczenia inhibitorem BCL2. Możliwości terapeutyczne obejmują więc: w przypadku nawrotu choroby po okresie krótszym niż mediana czasu trwania remisji zmianę leczenia na stosowanie inhibitora BTK (**akalabrutynibu**, **ibrutynibu**) lub stosowanie skojarzenia **wenetoklaks + rytuksymab**, także w zależności od początkowej tolerancji, natomiast w przypadku nawrotu choroby po okresie dłuższym niż mediana czasu trwania remisji leczenie skojarzeniem wenetoklaks + rytuksymab.

W leczeniu pacjentów, u których zastosowano chemioimmunoterapię w ramach leczenia pierwszego rzutu, poza skojarzeniem **wenetoklaks + rytuksymab** dostępne są też alternatywnie inhibitory BTK (**akalabrutynib**, **ibrutynib**).

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka możliwą opcję terapeutyczną stanowi **allogeniczny przeszczep komórek macierzystych**.

Preferowaną opcję terapeutyczną dla pacjentów z późnym nawrotem nowotworu stanowi skojarzenie **wenetoklaks + rytuksymab**, niezależnie od stopnia sprawności. W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami BTK alternatywnym lekiem poza skojarzeniem wenetoklaksu + rytuksymabu jest **ibrutynib**. Za leczenie alternatywne stosowane w dalszej kolejności, w przypadku dobrej odpowiedzi i dłuższych okresów remisji wynoszących co najmniej 2-3 lata (niezależnie od intensywności terapii), można też uznać ponowienie chemioimmunoterapii (*DGHO 2020*).

2.7.1.2.4 Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

Odnaleziono holenderskie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej zaktualizowane w 2020 r - *Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON 2020)*. W nawiasach podano kategorię dowodów dotyczącą siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.

W terapii I rzutu u pacjentów bez delecji 17p/mut. *TP53* z obecnym zmutowanym genem *IgHV* u chorych $\leq 65-70$ r \acute{z} rekomenduje się skojarzenie **FCR** [A]. Zalecanym leczeniem u starszych chorych $> 65-70$ r \acute{z} , bez chorób współtowarzyszących jest skojarzenie **bendamustyny z rytuksymabem** [A]. Z kolei, chorzy niekwalifikujący się do powyższych terapii mogą być leczeni **chlorambucylem z obinutuzumabem** (I wybór) [A], **chlorambucylem z rytuksymabem** (II wybór) [B] lub **ibrutynibem** (III wybór) [A] (*HOVON 2020*).

Leczenie I linii chorych bez del. 17p/mut. *TP53* z niezmutowanym genem *IgHV* również zależy od stanu ogólnego pacjenta. Zdrowi, młodzi chorzy ($\leq 65-70$ r \acute{z}) mogą mieć włączone leczenie schematem **FCR** lub **ibrutynibem** [B]. Z kolei, chorzy starszy ($> 65-70$ r \acute{z}) bez chorób towarzyszących powinni być leczeni **bendamustyna z rytuksymabem** lub **ibrutynibem** [B]. Chorym niekwalifikującym się do powyższych terapii holenderscy eksperci rekomendują zastosowanie **chlorambucylu z obinutuzumabem** lub **ibrutynibu** (I wybór) [B] lub **chlorambucyl z rytuksymab** (II wybór) [B]. W ramach I linii leczenia chorych z obecną delecją 17p/mut. *TP53* autorzy wytycznych wyróżniają **ibrutynib** (I wybór) [A], **wenetoklaks** przewlekle (II wybór) [B] oraz **idelalizyb z rytuksymabem** (III wybór) [B] (*HOVON 2020*).

Leczenie choroby nawrotowej, w przypadku młodszych pacjentów ($\leq 65-70$ r \acute{z}) bez chorób towarzyszących bez delecji 17p/mut. *TP53*, z późnym nawrotem po 4-6 lat leczenia FCR jest **wenetoklaks z rytuksymabem** (I wybór) [A], **chemioterapia FCR/BR** (II wybór) [C] oraz **ibrutynib** (III wybór) [C]. Pacjenci *unfit*, z nawrotem po co najmniej 3 latach leczenia BR lub co najmniej 12 miesiącach po terapii chlorambucylem powinni być leczeni **ibrutynibem** lub **wenetoklaksem z rytuksymabem** (I wybór) [A], **bendamustyną z rytuksymabem** lub **chlorambucylem z rytuksymabem** (II wybór) [C]. Z kolei, w przypadku wczesnego nawrotu choroby, choroby odpornej lub nawrotu u pacjentów z obecną delecją 17p/mut. *TP53* leczeniem I wyboru jest **ibrutynib** lub **wenetoklaks z rytuksymabem** [B], a drugiego wyboru **idelalizyb z rytuksymabem** [C]. W tej grupie należy również rozważyć przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych. W przypadku nawrotu lub oporności na leczenie po terapii celowej (ibrutynib, wenetoklaks lub idelalizyb) rekomenduje się **ibrutynib** lub **wenetoklaks** podawany przewlekle lub skojarzenie **wenetoklaksu z rytuksymabem** (I wybór) [B] lub **chemioimmunoterapię** (u pacjentów bez delecji 17p/mut. *TP53*) lub **idelalizyb z rytuksymabem** [C] (*HOVON 2020*).

2.7.1.2.5 French CLL Study Group (FILO)

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

W I linii leczenia chorych, u których nie stwierdza się mutacji *TP53* w pierwszej kolejności należy ocenić czy możliwe jest zastosowanie fludarabiny w oparciu o jego wiek (< 65-70 lat), obecność istotnych schorzeń współistniejących (CIRS < 6), prawidłowość funkcjonowania nerek (GFR > 60 ml/min) oraz o obecność/brak mutacji genu *IgHV*. U chorych z mutacją genu *IgHV* bez przeciwwskazań do zastosowania fludarabiny standardem postępowania jest schemat **FCR** (u chorych w wieku <65-70 lat 6 cykli, u osób > 65-70 lat 4 cykle FCR, a następnie 2 podania rytuksymabu). Pacjentom bez mutacji genu *IgHV* bez przeciwwskazań do zastosowania fludarabiny można zaproponować **ibrutynib** lub schemat **FCR** (w dawkowaniu opisanym powyżej). Standardem postępowania u chorych z przeciwwskazaniami do terapii fludarabiną i potwierdzoną obecnością mutacji genu *IgHV* jest zastosowanie chemioimmunoterapii – **bendamustyna + rytuksymab** (BR) lub **obinutuzumab + chlorambucyl** (G-Clb). Pozostałe opcje terapeutyczne obejmują podanie **ibrutynibu** lub skojarzenie **obinutuzumab + wenetoklaks** (G-VEN). Chorym z przeciwwskazaniami do terapii fludarabiną i bez mutacji genu *IgHV* należy proponować **ibrutynib** lub skojarzenie **obinutuzumab + wenetoklaks**. Zastosowanie chemioimmunoterapii w tej grupie chorych (G-Clb lub BR) może być konieczne z uwagi na brak refundacji ibrutynibu i G-VEN, jednak postępowanie to nie przynosi znaczących korzyści klinicznych (*FILO 2020*).

W grupie chorych ze stwierdzoną mutacją *TP53* w ramach I linii leczenia zaleca się **stosowanie ibrutynibu**, a jeśli występują przeciwwskazania do jego podania **wenetoklaksu** lub skojarzenia **rytuksymab + idelalizybu** (*FILO 2020*).

Leczenie choroby nawrotowej uzależnia się m.in. od rodzaju zastosowanego uprzednio leczenia. U chorych stosujących wcześniej chemioimmunoterapię zaleca się stosowanie **ibrutynibu**, niezależnie od statusu mutacji *TP53*. W przypadku pacjentów, u których stosowano wcześniej ibrutynib i nastąpiła u nich progresja choroby można zastosować **wenetoklaks** lub skojarzenie **rytuksymab + wenetoklas**, a w przypadku mutacji *TP53* allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Jeśli leczenie ibrutynibem zostało przerwane z powodu toksyczności terapii należy rozważyć zastosowanie **wenetoklaksu** lub skojarzenia **rytuksymab + wenetoklas**, ponowne zastosowanie ibrutynibu lub skojarzenia **rytuksymab + idelalizybu**. Jeśli doszło do niepowodzenia leczenia inhibitorami kinaz i wenetoklaksem należy rozważyć leczenie chorego w ramach badań klinicznych (*FILO 2020*).

2.7.1.2.1 Grupo Espanol de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC)

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

W leczeniu I linii członkowie GELLC wyróżnili zalecenia terapeutyczne dotyczące podgrupy pacjentów wysokiego ryzyka, wśród których wyróżniono przede wszystkim pacjentów z delecją 17p/mutacją *TP53*. W grupie tej zalecane są: **ibrutynib** [IIa], **wenetoklaks** [IIa] lub skojarzenie **idelalizybu z rytuksymabem** [IIa] (GELLC 2020).

Wyodrębniono również zalecenia dla pacjentów bez zaburzeń genu *TP53*, ale z obecną mutacją *IgHV*/brakiem delecji 11q, u których rekomenduje się zastosowanie terapii zależnie od wieku i stanu sprawności. Wśród pacjentów *fit* < 65 r.ż. zaleca się schemat **FCR** [Ia] lub **ibrutynib** [Ib], natomiast pacjentom > 65 r.ż. skojarzenie **bendamustyny z rytuksymabem** [Ib] lub **ibrutynib** [Ib]. Z kolei chorym *unfit* (niebędącym kandydatami do leczenia FCR z uwagi na stan ogólny lub schorzenia współistniejące) rekomenduje się stosowanie **ibrutynibu** [Ib] lub skojarzenie **obinutuzumabu z chlorambucylem** [Ib] (GELLC 2020).

U pacjentów *fit* bez zaburzeń genu *TP53*, z brakiem mutacji *IgHV* i delecją 11q zaleca się **ibrutynib** [Ib]. Wśród opcji wymieniane są także schemat **FCR**, jako opcja dla chorych < 65 r.ż. [Ia] oraz skojarzenie **bendamustyny z rytuksymabem** [dla chorych > 65 r.ż. [Ib]. Chorym *unfit* zaleca się **ibrutynib** [Ib] oraz skojarzenie **obinutuzumabu z chlorambucylem** [Ib] (GELLC 2020).

W tabeli poniżej podsumowano rekomendacje dotyczące I linii leczenia.

Tabela 23. Rekomendacje dotyczące I linii leczenia CLL (*GELLC 2020*).

I linia leczenia pacjentów z chorobą aktywną CLL				
Brak del. 17p/mut. TP53				
Mut. IGVH/brak del(11q)		Brak mut. IGVH/ del(11q)		del. 17p/mut. TP53
<i>fit</i>	<i>Unfit</i>	<i>fit</i>	<i>unfit</i>	
< 65 r.ż.: FCR [Ia], IBR [Ib]		IBR		IBR [IIa]
IBR [Ib], OBI+ Clb [Ib]		< 65 r.ż.: FCR		VEN [IIa]
> 65 r.ż.: BR [Ib], IBR [Ib]		> 65 r.ż.: BR		IDEL+R [IIa]

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

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

W tabeli poniżej zestawiono zalecenia dotyczące odpornej lub nawrotowej CLL.

Tabela 24. Rekomendacje dotyczące leczenia odpornej lub nawrotowej CLL (*GELLC 2020*).

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

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

^ przeciwwskazania do ibrutynibu/wenetoklaksu.

2.7.1.2.2 British Society for Haematology (BSH)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2018 r. przez brytyjskie towarzystwo **British Society for Haematology**, uwzględniające leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (BSH 2018). W nawiasach podano kategorię siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.

W ramach I linii leczenia eksperci zalecają zastosowanie schematu **FCR** (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) jako terapii wstępnej u chorych wcześniej nieleczonych, u których nie stwierdza się zaburzeń genu TP53 (IB). **Bendamustyna** i **rytuksymab** stanowią akceptowalną alternatywę dla powyższej populacji pacjentów kwalifikujących się, u których występują choroby towarzyszące stanowiące przeciwwskazanie do FCR np. niewydolność nerek, zaawansowany wiek, preferencje pacjenta (III). Z kolei, u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii (less fit) rekomendowanym postępowaniem jest zastosowanie **chlorambucylu z obinutuzumabem** (IB). Alternatywną opcją terapeutyczną u tych chorych może być **bendamustyna z rytuksymabem** (IB). **Chlorambucyl** w skojarzeniu z **rytuksymabem** nie jest rekomendowany do rutynowego stosowania u tych pacjentów. Autorzy wskazują również na potencjalnie akceptowalną opcję terapeutyczną jaką jest **ibrutynib** (IB). W leczeniu chorych znacznie obciążonych (z ang. *extremely frail*) eksperci wyróżniają możliwość zastosowania monoterapii **chlorambucylem**, u pacjentów z nietolerancją technologii anty-CD20 lub niekwalifikujących się do leczenia dożylnego (IV). Terapia rytuksymabem nie jest rekomendowana (IV), a monoterapia kortykosteroidami może zostać rozważona (IV). Z kolei, w leczeniu pacjentów z obecnym zaburzeniem genu TP53 leczeniem I wyboru jest **ibrutynib** (IB). Alternatywnym postępowaniem u pacjentów, u których ibrutynib nie może być zastosowany (np. z powodu istotnej choroby serca lub stosowania antagonistów witaminy K) jest terapia skojarzona **idelalizybem z rytuksymabem** (IB). W terapii opornej lub nawrotowej CLL rekomendowane są: **idelalizyb + rytuksymab** lub **monoterapia ibrutynibem**. Powyższe technologie stanowiącą leczenie pierwszego wyboru u chorych opornych na chemioimmunoterapię, u których doszło do nawrotu po chemioimmunoterapii lub, u których ponowna chemioimmunoterapia nie jest wskazana (IB). W tej grupie pacjentów nie rekomenduje się dodawania **bendamustyny** do BCRI (IV). U pacjentów, u których nie stosowano BCRI skuteczną opcją terapeutyczną może być także zastosowanie schematu zawierającego **wenetoklaks z rytuksymabem** (IB). Ponowna chemioimmunoterapia może być rozważona u pacjentów kwalifikujących się do takiego postępowania, u których doszło do nawrotu po długotrwałej remisji (III). **Wenetoklaks** jest leczeniem z wyboru u chorych, u których doszło do niepowodzenia terapii BCRI (BSH 2018).

2.7.1.2.3 Kanadyjskie wytyczne *evidence-based*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono kanadyjskie wytyczne oparte na dowodach naukowych (z ang. *evidence-based*), opublikowane w 2018 r., które dotyczyły leczenia I linii pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (Owen 2018). W nawiasach podano kategorię siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.

W leczeniu I linii pacjentów z CLL autorzy wytycznych zalecają stosowanie **FCR** jako terapii preferowanej dla młodych chorych bez obecności delecji 17p lub mutacji *TP53*, kwalifikujących się do takiego postępowania (kat. 1). **Bendamustyna z rytuksymabem** jest schematem rekomendowanym w leczeniu I linii starszych pacjentów kwalifikujących się do takiej terapii (> 65 lat), u których nie stwierdza się del. 17p/mut. *TP53*. Jest to schemat preferowany nad FCR z uwagi na mniejszą toksyczność (kat. 2A). Dla pacjentów niekwalifikujących się do terapii fludarabiną (*less fit*), u których nie stwierdza się del. 17p/mut. *TP53* rekomendowane jest skojarzenie **chlorambucyl-obinutuzumab** lub monoterapia **ibrutinibem** (kat. 1). W leczeniu chorych z obecnością del. 17p/mut. *TP53* zalecany jest **ibrutinib** jako terapia pierwszego wyboru (kat. 2A) (Owen 2018).

2.7.1.2.4 Croatian Cooperative Group for Hematologic Disease (KROHEM CLL)

Odnaleziono stanowisko towarzystwa *Croatian Cooperative Group for Hematologic Disease* – KROHEM CLL 2017 dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego CLL (KROHEM CLL 2017).

W leczeniu I linii autorzy wytycznych zalecają dobór odpowiedniej terapii w zależności od ryzyka oraz ogólnego stanu zdrowia (*fit* lub *unfit*). Standardem postępowania w ramach I linii leczenia u pacjentów *fit* < 65 rż bez del. 17p/mut. *TP53* i 11q oraz ze zmutowanym genem *IgHV* jest **FCR**. W innych przypadkach sugeruje się unikanie skojarzenia FC. U chorych, którzy nie kwalifikują się do schematów zawierających fludarabinę można rozważyć skojarzenie **bendamustyny z rytuksymabem**. W powyższym wskazaniu można rozważyć również **ibrutinib** (KROHEM CLL 2017).

Większość pacjentów z CLL należy jednak do grupy *unfit*, czyli chorych w wieku powyżej 65 rż z chorobami współistniejącymi, którzy nie kwalifikują się do agresywnych terapii CIT. Standardem postępowania w tej grupie chorych jest **chlorambucyl z anty-CD20**. Najlepsze doniesienia odnaleziono dla skojarzenia **chlorambucyl z obinutuzumabem**. Kolejną opcją terapeutyczną wśród chemioimmunoterapii jest

skojarzenie **bendamustyny** z **rytuksymabem**. Autorzy podkreślają również korzystne efekty **ibrutynibu** w leczeniu powyższej grupy pacjentów (*KROHEM CLL 2017*).

W leczeniu I linii pacjentów *fit* i *unfit*, u których obecna jest delecja 17p/mutacja *TP53* przeciwwskazane jest stosowanie CIT. Autorzy wytycznych rekomendują stosowanie **ibrutynibu** lub **idelalizybu** z **rytuksymabem**. **Alemtuzumab** lub **HDMP + rytuksymab** mogą być rozważone w powyższej populacji, jeśli inhibitory BCR są niedostępne (*KROHEM CLL 2017*).

W tabeli poniżej podsumowano zalecenia dotyczące I linii leczenia CLL.

Tabela 25. Podsumowanie rekomendacji KROHEM CLL dotyczących I linii leczenia CLL (*KROHEM CLL 2017*).

Stadium	%	Cytogenetyka	%	Stan ogólny	%	I linia leczenia
Bezobjawowe Binet: A-B Rai: 0-II TTM < 9	33	Nieistotna	-	nieistotny	-	Obserwacja
Binet: C Rai: III-IV TTM > 15 (spełnione kryteria włączenia leczenia)	67	brak del. 17p/ mut. <i>TP53</i>	93	<i>Fit</i>	32	FCR¹; B+R; IBR
				<i>Unfit</i>	61	CHB+OBI; CHB+R; CHB+OFA; B+R2; IBR
		del. 17p/ mut. <i>TP53</i>	7	Nieistotny	7	IBR; IDEL+R; HDMP+R; ALEM³

FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; **B** – bendamustyna; **CHB** – chlorambucyl; **R** – rytuksymab; **OBI** – obinutuzumab; **OFA** – ofatumumab; **ALEM** – alemtuzumab; **HDMP** – wysokie dawki metylprednizolonu; **IBR** – ibrutynibu;

¹ u pacjentów z obecną mutacją *IgHV* i bez mutacji 11q;

² dla pacjentów *less fit*;

³ alemtuzumab jest wycofany z obrotu, ale może być dostarczony na zamówienie za darmo od producenta.

W leczeniu pacjentów po nawrocie głównym aspektem, którzy należy wziąć pod uwagę jest długość trwania remisji. Jeśli nawrót nastąpił późno, powtórzenie tej samej terapii, którą stosowano w ramach I linii leczenia jest uzasadnione. Pacjenci *fit* o niskim ryzyku, u których doszło do wczesnego nawrotu mogą być leczeni **ibrutynibem** lub **idelalizybu** z **rytuksymabem**. Jeśli powyższe technologie nie są dostępne, wśród opcji terapeutycznych, które można na tym etapie rozważyć wyróżnia się: **bendamustynę** z **rytuksymabem**, **HDMP** z **rytuksymabem** lub **fludarabinę** z **alemtuzumabem**. Pacjenci *fit* bez zaburzeń genetycznych genu *TP53*, *11q* oraz z obecną mutacją *IgHV* mogą być kandydatami do terapii **FCR**, jeśli nie była stosowana w I linii. Z kolei, w terapii chorych *unfit* o niskim ryzyku i wczesnym nawrocie rekomenduje się **ibrutynib** oraz **idelalizybu** z **rytuksymabem**. Alternatywnie można zastosować **bendamustynę** z **rytuksymabem** lub **chlorambucyl** z **anty-CD20** lub **HDMP** z **rytuksymabem**. Niezależnie od stanu ogólnego chorego (*fit* lub *unfit*) u pacjentów wysokiego ryzyka, u których obecna jest delecja 17p lub mutacja *TP53* rekomenduje się **inhibitory BCR**, jeśli nie były stosowane w I linii leczenia. U pozostałych zaleca się

wdrożenie **wenetoklaksu** lub innych **inhibitorów BCR**. Jeśli powyższe terapie są niedostępne należy rozważyć leczenie **HDMP** z **rytuksymabem** lub **alemtuzumab** z lub bez **rytuksymabu** (*KROHEM CLL 2017*).

W tabeli poniżej podsumowano zalecenia dotyczące terapii odpornej lub nawrotowej CLL.

Tabela 26. Rekomendacje KROHEM CLL dotyczące leczenia odpornej lub nawrotowej CLL (*KROHEM CLL 2017*).

Nawrót	%	Cytogenetyka	%	Stan ogólny	%	I linia leczenia	
Późny (> 2 lat)	70	-	70	<i>Fit + Unfit</i>		Powtórzyć I linię (lub wybrać z poniższych)	
Wczesny (< 2 lat) Choroba oporna (< 1 roku)	brak del. 17p/mut. <i>TP53</i>	22		<i>Fit</i>	7	IBR IDEL+R VEN¹	FCR² B+R² F+ALEM³
				<i>Unfit</i>	15	HDMP+R OFA	B+R CHB+anty-CD20²
				<i>Fit + Unfit</i>	8	IBR IDEL+R VEN⁴ HDMP+R ALEM±R	
		obecna del. 17p/mut. <i>TP53</i>	8	<i>Fit + Unfit</i>	8		

FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; **B** – bendamustyna; **CHB** – chlorambucyl; **R** – rytuksymab; **OFA** – ofatumumab; **ALEM** – alemtuzumab; **HDMP** – wysokie dawki metylprednizolonu; **IBR** – ibrutynib; **IDEL** – idelalizyb; **VEN** – wenetoklaks;

¹ u pacjentów niekwalifikujących się lub po niepowodzeniu terapii inhibitorami BCR lub chemioimmunoterapią;

² jeśli schemat nie było stosowany w I linii;

³ alemtuzumab jest wycofany z obrotu, ale może być dostarczony na zamówienie za darmo od producenta;

⁴ u pacjentów niekwalifikujących się lub po niepowodzeniu terapii inhibitorami BCR.

2.7.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Przeglądem wytycznych praktyki klinicznej objęto (1) wytyczne wydane przez polskie towarzystwa naukowe oraz (2) wytyczne międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych lub grup ekspertów, opublikowane od 2014 roku do dnia wyszukiwania, tj. 1 czerwca 2021 roku.

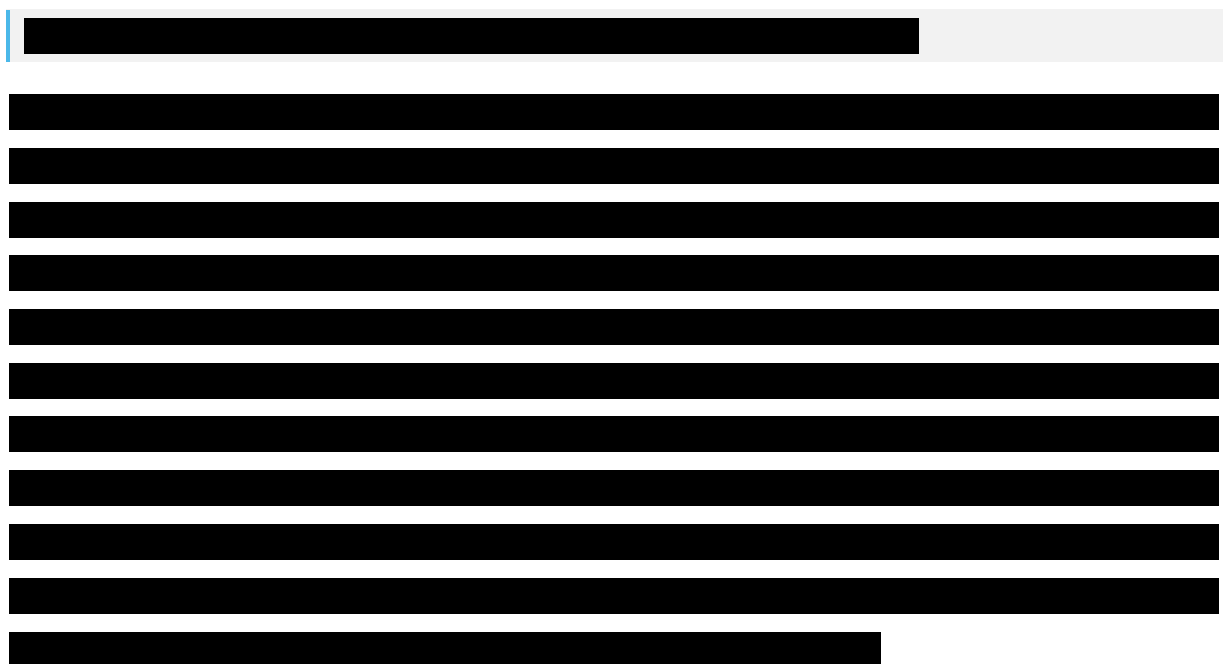
Zidentyfikowano 12 dokumentów spełniających przyjęte kryteria włączenia, w tym:

- 2 dokumenty wydane przez polskie towarzystwa naukowe: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*PTOK 2020*) i grupę roboczą Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych – sekcja przewlekłej białaczki limfocytowej (*PTHIT i PALG-CLL 2016*);
- 1 dokument zawierający wytyczne międzynarodowe: *European Society for Medical Oncology (ESMO 2020)*;
- 8 dokumentów zawierających zagraniczne wytyczne krajowe: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 4.2021 – USA)*, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2021a)*

– Anglia i Walia), *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2020* – Niemcy), *Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON 2020* – Holandia, Belgia); *French CLL Study Group (FILO 2020* – Francja), *Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia Group (GELLC 2020* – Hiszpania), *British Society for Haematology (BSH 2018* – Wielka Brytania), kanadyjskie wytyczne *evidence-based (Owen 2018* – Kanada), *Croatian Cooperative Group for Hematologic Diseases (KROHEM CLL 2017* – Chorwacja).

Wszystkie zalecenia dotyczące wyboru farmakoterapii pierwszej linii odnoszą się do pacjentów z rozpoznaniem CLL spełniających kryteria rozpoczęcia aktywnego leczenia. **Poszczególne gremia naukowe stosują odmienne, lecz zbliżone kryteria doboru terapii pierwszej linii, wśród których jako czynnik predykcyjny odpowiedzi decydujący o doborze terapii najczęściej wskazywano obecność/brak obecności delekcji 17p lub mutacji genu *TP53* oraz stan mutacji genu *IGHV*.** Ważny czynnik w doborze terapii stanowiły również takie parametry jak wiek (poniżej lub powyżej 65 roku życia), stan ogólny/sprawność (*fit, less fit* lub *unfit, frail*), obecność chorób współistniejących, przebyte zakażenia i czynność nerek. W wytycznych przedstawiono ponadto zalecenia postępowania w przypadku leczenia odpornej lub nawrotowej CLL. W części dokumentów uwzględniano podział na podgrupy chorych z lub bez obecnej del. 17p/mut. *TP53*. Ponadto, rekomendacje dla II linii często były podawane uwzględniając podział dotyczący długości trwania remisji: nawrót wczesny i późny.

Poniżej podsumowano zalecenia terapeutyczne dla wnioskowanej populacji docelowej.



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Leczenie odpornej lub nawrotowej CLL

W leczeniu odpornej lub nawrotowej CLL u pacjentów bez zaburzeń *TP53* leczenie może polegać na powtórzeniu I linii leczenia jeśli remisja była wystarczająco długa. W innych przypadkach większość ekspertów zaleca terapię inhibitorami BCR. Najczęściej wymieniano ibrutynib, jednak w rekomendacjach ESMO, NCCN również uwzględniono akalabrutynib. Wśród innych opcji terapeutycznych wyróżniano także skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem, a także idelalizybu z rytuksymabem. Z kolei, w leczeniu II linii chorych z obecną aberracją *TP53* według polskich wytycznych leczenie głównie uwzględnia zastosowanie ibrutynibu, idelalizybu z rytuksymabem lub HDMP z rytuksymabem. Eksperti PTOK wyróżniają ponadto możliwość zastosowania wenetoklaksu u chorych, u których terapia BCRi nie może być zastosowana oraz alemtuzumab, wysokie dawki GKS z lub bez rytuksymabu w razie braku dostępności do nowych metod leczenia. Podobne stanowisko objęli autorzy wytycznych europejskich ESMO oraz amerykańskich NCCN. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku NCCN wśród terapii preferowanych w tej podgrupie chorych wyróżniono akalabrutynib. Ponadto, zalecono także zastosowanie duwelizybu.

2.8 Leczenie CLL w Polsce – status rejestracyjny i refundacyjny

W tabelach poniżej zestawiono wskazania rejestracyjne i refundacyjne leków stosowanych lub zalecanych do stosowania (wg wytycznych klinicznych) w CLL, z wyszczególnieniem rejestracji i refundacji w 1. i 2. linii CLL. W pierwszej tabeli zestawiono leki o mechanizmach działania odmiennych od klasycznych chemioterapeutyków.

Zestawienie chemioterapii ograniczono do dostępnych w Polsce do leczenia CLL leków cytotoksycznych refundowanych u chorych z rozpoznaniem wg ICD-10 C91.1 lub C91 (Tabela 28). Należy przy tym zauważyć, że wykaz leków refundowanych w chemioterapii zawiera zarówno leki zarejestrowane, jak i zalecane przez wytyczne w leczeniu CLL (fludarabina, bendamustyna, chlorambucyl, cyklofosfamid; kładrybina – rejestracja ograniczona do pacjentów opornych na leczenie innymi cytostatykami), ale także inne substancje czynne, refundowane w CLL pomimo braku ich rejestracji.

Tabela 27. Leki stosowane w leczeniu CLL (poza klasyczną chemioterapią).

Lek	Zarejestrowane wskazanie (CLL)	I linia		II linia	
		Rejestracja	Refundacja	Rejestracja	Refundacja
Inhibitory przekazywania sygnału przez receptor BCR (BCRi)					
Ibrutynib (Imbruvica) (ChPL Imbruvica 2021)	<p>Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> o (lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem) dorosłych pacjentów z wcześniejszą nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową; o (lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR)) dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię 	TAK	NIE	TAK	TAK
Idelalizyb (Zydelig) (ChPL Zydelig 2020)	<p>Produkt Zydelig jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymabem lub ofatumumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową:</p> <ul style="list-style-type: none"> o którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię, lub o jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii. 	TAK	NIE	TAK	NIE
Antagoniści białka antyapoptotycznego Bcl-2					
Wenetoklaks (Venclyxto) (ChPL Venclyxto 2020)	<p>Produkt Venclyxto w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.</p> <p>Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.</p> <p>Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu CLL:</p> <ul style="list-style-type: none"> o u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub o u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. 	TAK	NIE	TAK	TAK
Przeciwciała monoklonalne					

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Lek	Zarejestrowane wskazanie (CLL)	I linia		II linia	
		Rejestracja	Refundacja	Rejestracja	Refundacja
Alemtuzumab (MabCampath) <i>(ChPL MabCampath 2012, EMA MabCampath 2012)</i>	<p style="text-align: center;">Produkt leczniczy wycofany z obrotu w UE#</p> <p>MabCampath <u>był wskazany</u> do stosowania u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową, u których skojarzona chemioterapia zawierająca fludarabinę nie jest właściwa.</p>	NIE (wycofany z obrotu w UE)	NIE, ale jest udostępniany darmowo przez podmiot odpowiedzialny	NIE (wycofany z obrotu w UE)	NIE (wycofany z obrotu w UE)
Obinutuzumab (Gazyvaro) <i>(ChPL Gazyvaro 2021)</i>	<p>Produkt leczniczy Gazyvaro jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chlorambucylem u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.</p>	TAK	TAK (program lekowy)	NIE	NIE
Ofatumumab (Arzerra) <i>(ChPL Arzerra 2017, EMA Arzerra 2019)</i>	<p style="text-align: center;">Produkt leczniczy wycofany z obrotu w UE###</p> <p>Produkt leczniczy Arzerra <u>był wskazany</u> do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> o przewlekłej białaczki limfocytowej w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną o skojarzonym z fludarabiną i cyklofosfamidem pacjentów z nawrotową postacią CLL o dorosłych pacjentów z CLL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem 	NIE (wycofany z obrotu w UE)	NIE (wycofany z obrotu w UE)	NIE (wycofany z obrotu w UE)	NIE (wycofany z obrotu w UE)
Rytuksymab (MabThera, Blitzima, Riximyo) <i>(ChPL MabThera 2021, ChPL Blitzima 2021, ChPL Riximyo 2020)</i>	<p>Produkt leczniczy MabThera jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> o skojarzonym z chemioterapią u pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych oraz u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby <p>Produkt leczniczy Blitzima w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem leczniczym Blitzima, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem leczniczym Blitzima w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Produkt Riximyo w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących</p>	TAK	TAK (chemioterapia)	TAK	TAK

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Lek	Zarejestrowane wskazanie (CLL)	I linia		II linia	
		Rejestracja	Refundacja	Rejestracja	Refundacja
	skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym rytuksymabem, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią.				
Kortykosteroidy					
Metylprednizolon (Depo-Medrol, Medrol, Metypred) <i>(ChPL Depo-Medrol 2021 ChPL Medrol 2019, ChPL Metypred 2019)</i>	Metylprednizolon jest wskazany do stosowania w leczeniu paliatywnym białaczek i chłoniaków u dorosłych pacjentów	TAK	TAK	TAK	TAK
Metylprednizolon (Solu-Medrol) <i>(ChPL Solu-Medrol 2021)</i>				NIE	
#	produkt leczniczy wycofany z obrotu na terenie UE z przyczyn handlowych z dniem 08.08. 2012				
##	produkt leczniczy wycofany z obrotu na terenie UE z przyczyn handlowych z dniem 28.02.2019				

Tabela 28. Leki cytotoksyczne refundowane w leczeniu CLL (u chorych z rozpoznaniem wg ICD-10 C91.1 i/lub C91)

Lek	Zarejestrowane wskazania (CLL)	Rejestracja w 1. linii CLL	Refundacja we wskazaniu (kod ICD-10)
Leki alkilujące			
Pochodne nitrozomocznika			
Bendamustyna (Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva) (ChPL Bendamustine Accord 2019, ChPL Bendamustine Glenmark 2020, ChPL Bendamustine STADA 2018, ChPL Bendamustine Zentiva 2018)	Bendamustyna jest wskazana do leczenia: pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych , u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę	TAK	C91.1 z ograniczeniami do: a) stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę, b) leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny
Pochodne platyny			
Cisplatyna (Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe) (ChPL Cisplatinum Accord 2020, ChPL Cisplatin-Ebewe 2020)	Brak rejestracji w CLL	NIE	C91 C91.1
Karboplatyna (Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Pfizer) (ChPL Carbomedac 2020, ChPL Carboplatin Accord 2019, ChPL Carboplatin-Ebewe 2020, ChPL Carboplatin Pfizer 2020)	Brak rejestracji w CLL	NIE	C91 C91.1
Pochodne iperytu azotowego			
Chlorambucyl (Leukeran) (ChPL Leukeran 2016)	Leukeran wskazany jest do leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej .	TAK	C91 C91.1
Cyklofosfamid (Endoxan) (ChPL Endoxan 2016)	Produkt leczniczy Endoxan jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej	TAK	C91 C91.1

Lek	Zarejestrowane wskazania (CLL)	Rejestracja w 1. linii CLL	Refundacja we wskazaniu (kod ICD-10)
Ifosfamid (Holoxan) (ChPL Holoxan 2018)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1
Pochodne triazeny			
Dakarbazyne (Detimedac) (ChPL Detimedac 2020)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1
Antymetabolity			
Pirymidynowe			
Cytarabina (Alexan, Cytosar) (ChPL Alexan 2021, ChPL Cytosar 2019)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1
Purynowe			
Fludarabina (Fludara Oral) (ChPL Fludara Oral 2021)	Produkt Fludara Oral jest wskazany w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.	TAK	C91 C91.1
Kladrybina (Biodribin) (ChPL Biodribin 2020)	Produkt leczniczy Biodribin jest wskazany do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową i chłoniakiem nieziarniczym o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami.	NIE	C91 C91.1
Merkaptopuryna (Mercaptopurinum VIS) (ChPL Mercaptopurinum VIS 2019)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1
Tioguanina (Lanvis) (ChPL Lanvis 2019)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1
Antagoniści kwasu foliowego			
Metotreksat (Methotrexat Ebewe) postać doustna (ChPL Methotrexat Ebewe 2020) postać do infuzji (ChPL Methotrexat Ebewe 2021)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1

Lek	Zarejestrowane wskazania (CLL)	Rejestracja w 1. linii CLL	Refundacja we wskazaniu (kod ICD-10)
(Metotreksat Accord) postać do infuzji (ChPL Metotreksat Accord 2020)			
Antybiotyki o działaniu cytotoksycznym			
Antybiotyki antracyklinowe			
Dokсорubicyna (Adriblastina PFS) (ChPL Adriblastina PFS 2020)	Produkt leczniczy Adriblastina PFS jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłych białaczek .	TAK	C91 C91.1
Dokсорubicyna (Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicinum Accord) (ChPL Doxorubicin-Ebewe 2015, ChPL Doxorubicinum Accord 2018)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1
Epirubicyna (Epirubicin Accord, Epirubicin- Ebewe) (ChPL Epirubicin Accord 2019, ChPL Epirubicin - Ebewe 2020)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1
Epirubicyna (Farmorubicin PFS) (ChPL Farmorubicin PFS 2020)	Produkt leczniczy Farmorubicin PFS jest wskazany do stosowania w leczeniu białaczki .	TAK	C91 C91.1
Idarubicyna (Zavedos) (ChPL Zavedos 2020)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1
Antybiotyki glikopeptydowe			
Siarczan bleomycyny (Bleomedac) (ChPL Bleomedac 2018)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1
Inhibitory topoizomerazy I i II			
Pochodne podofilotoksyny			
Etopozyd (Etoposid- Ebewe, Etopozyd Accord) (ChPL Etoposid - Ebewe 2017, ChPL Etopozyd Accord 2019)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1
Pochodne L-asparaginazy			
Pegaspargaza (Oncaspar) (ChPL Oncaspar 2021)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1
Inhibitory polimeryzacji mikrotubul			
Winkrystyna (Vincristine Teva) (ChPL Vincristine Teva 2020)	<i>Brak rejestracji w CLL</i>	NIE	C91 C91.1

Technologie refundowane w leczeniu CLL u pacjentów niepoddanych wcześniejszej terapii

W chwili obecnej refundacją objęte są:

- w ramach programu lekowego – obinutuzumab (do stosowania w skojarzeniu z chlorambucylem);
- w ramach katalogu chemioterapii – chlorambucyl, kladrybina, cyklofosfamid, fludarabina, rytuksymab, bendamustyna;
- w ramach refundacji aptecznej – chlorambucyl, cyklofosfamid, metyloprednizolon (MZ 21/06/2021).

Poniżej dodatkowo wyszczególniono główne założenia programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C91.1)" (pełną treść programu przedstawiono w załączniku 12.11). Obecnie jest to jedyny program lekowy dedykowany wcześniej nieleczonym pacjentom z CLL. Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem mogą w ramach programu otrzymać wyłącznie pacjenci, u których leczenie opartej na pełnej dawce fludarabiny jest przeciwwskazane ze względu na obecność chorób współistniejących (Tabela 29).

Tabela 29. Główne założenia programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C91.1)" (załącznik B.79 do MZ 21/06/2021).

Kryteria kwalifikacji pacjentów	Schemat dawkowania leku w programie
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+ • Brak wcześniejszego leczenia CLL • Przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny • Wiek \geq 18 lat • Klirens kreatyniny $>$ 30 ml/min oraz $<$ 70 ml/min <u>lub</u> CIRS $>$ 6 • Stan sprawności WHO: 1 • Obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji iwCLL • Ujemny wynik badań: HBsAg, HBcAb (w przypadku dodatniego wyniku przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja specjalistyczna) 	<p>Obinutuzumab (stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem)</p> <p><u>Cykl 1:</u> 1000 mg w 1., 2., 8. i 15. dniu cykl trwa 28 dni</p> <p>w 1. i 2. dniu cyklu początkowo podaje się 100 mg, jeśli nie było potrzeby modyfikacji prędkości podawania można podać kolejne 900 mg. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji pierwszych 100 mg – kolejną torebkę z 900 mg należy podać w dniu następnym</p> <p><u>Cykl 2-6:</u> 1000 mg w 1. dniu</p> <p>Maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli.</p> <p>Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objawów nadwrażliwości • Progresji choroby w trakcie leczenia • Obecności objawów ciężkiego zakażenia • Ciąży • Rezygnacji pacjenta
<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • AST lub ALT $>$ 5 x GGN • Bilirubina $>$ 3 x GGN • Niewydolność co najmniej jednego narządu/układu oceniona na 4 wg klasyfikacji CIRS* 	

* z wyjątkiem zaburzeń oczu, uszu, nosa, gardła i krtani
CIRS Cumulative Illness Rating Scale

Z analizy statusu refundacyjnego leków stosowanych w CLL wynika, że **obecnie w Polsce objęte są refundacją najważniejsze terapie oparte na kombinacji leków cytotoksycznych i przeciwciał monoklonalnych**, w tym leki składające się na schematy FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), BR (bendamustyna i rytuksymab) oraz obinutuzumab (stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem). **Nie jest natomiast w pierwszej linii refundowany żaden z innowacyjnych leków przeciwbiałaczkowych**, z grup inhibitorów BCR (ibrutynib, idelalizyb), ani antagonistów Bcl-2 (wenetoklaks). Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, sytuacja taka stanowi poważne ograniczenie możliwości skutecznego leczenia przede wszystkim dla grup pacjentów słabo odpowiadających na chemioimmunoterapię, takich jak chorzy z delecją 17p. W Polsce refundacją w 1. linii CLL objęte są przeciwciała anti-CD20 – rytuksymab i obinutuzumab – oraz metyloprednizolon (MZ 21/06/2021).

Analizując zawartość tabeli można zauważyć, że dwa z leków pojawiających się w wytycznych klinicznych leczenia CLL, tj. alemtuzumab i ofatumumab, nie są obecnie zarejestrowane do stosowania w CLL w Unii Europejskiej (w obu przypadkach wycofanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nastąpiło na wniosek podmiotów odpowiedzialnych, z przyczyn handlowych). Niemniej alemtuzumab jest nieodpłatnie udostępniany do leczenia CLL w ramach programu *Campath Distribution Program*.

Technologie refundowane w leczeniu pacjentów z oporną/nawrotową CLL

W chwili obecnej refundacją objęte są:

- w ramach programu lekowego – ibrutynib, wenetoklaks (do stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem lub monoterapii);
- w ramach katalogu chemioterapii – chlorambucyl, kladrybina, cyklofosfamid, fludarabiną, rytuksymab, bendamustyna;
- w ramach refundacji aptecznej – chlorambucyl, cyklofosfamid, metyloprednizolon (MZ 21/06/2021).

Podsumowując, pacjenci z delecją 17p lub mutacją *TP53* mogą w Polsce otrzymać ibrutynib i wenetoklaks z rytuksymabem w co najmniej drugiej linii leczenia, a wenetoklaks w monoterapii – w co najmniej trzeciej linii leczenia (u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem). Pacjenci bez wspomnianych, niekorzystnych cech genetycznych, mogą otrzymać wenetoklaks z rytuksymabem, pod warunkiem wystąpienia oporności lub wczesnego nawrotu po co najmniej 1 linii immunochemioterapii. Podobnie chorzy bez delecji 17p lub mutacji *TP53* mogą otrzymać ibrutynib pod warunkiem:

- wystąpienia nawrotu/progresji choroby/braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20 lub
- w przypadku przeciwwskazań medycznych do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem-anty CD20 lub
- w przypadku wczesnego nawrotu po pierwszej linii immunochemioterapii lub rozwoju oporności na immunochemioterapię lub
- rozwoju toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20 (MZ 21/06/2021).

Poniżej dodatkowo wyszczególniono główne założenia programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)” oraz programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1.)” (pełne treści programów przedstawiono w załączniku 12.11).

Tabela 30. Główne założenia programu lekowego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)” oraz programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1.)” (odpowiednio załączniki B.92 i B.103 do *MZ 21/06/2021*).

Założenia programu lekowego	Ibrutynib	Wenetoklaks w monoterapii	Wenetoklaks + rytuksymab	
	Chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53			
Kryteria kwalifikacji	Kryteria włączenia	<p>Rozpoznanie odpornej lub nawrotowej CLL oraz jednoczesne spełnienie kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53; stan sprawności według WHO 0 – 2; wiek powyżej 18 r.ż. 	<p>Niepowodzenie terapii ibrutynibem + rozpoznanie odpornej lub nawrotowej CLL oraz jednoczesne spełnienie kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; obecność wskazań do leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL); pacjenci z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem brak przeciwwskazań wynikających z ChPL 	<p>Rozpoznanie odpornej lub nawrotowej CLL oraz jednoczesne spełnienie kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; stan sprawności wg ECOG 0–1; brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z ChPL potwierdzona obecność delecji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53)
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pugh niewydolność serca stopień III i IV wg NYHA aktywne ciężkie zakażenie ciąża nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą udział w programie wczesnego dostępu do leczenia ibrutynibem 	<ul style="list-style-type: none"> nieakceptowalna toksyczność; progresja choroby w trakcie leczenia; ciąża lub karmienie piersią; rezygnacja pacjenta. 	<ul style="list-style-type: none"> jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu; jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny; aktywne, ciężkie zakażenia; stan silnie obniżonej odporności; ciąża lub karmienie piersią; nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów; aktywne zapalenie wątroby typu B
Schemat dawkowania leku w programie	Ibrutynib- 420 mg (3 kapsułki) podawane 1 x na dobę Leczenie należy przerwać po wystąpieniu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo	Wenetoklaks - dawka początkowa – 20 mg przez 7 dni; następnie stopniowo zwiększać przez okres 5 tyg. do 400 mg.	Wenetoklaks (w skojarzeniu z rytuksymabem)- dawka początkowa – 20 mg przez 7 dni; następnie stopniowo zwiększać przez okres 5 tyg. do 400 mg.	

Założenia programu lekowego	Ibrutynib	Wenetoklaks w monoterapii	Wenetoklaks + rytuksymab
	zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z ChPL.	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.	Leczenie trwa do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1 dniu 1 cyklu, o ile nie wystąpią kryteria uniemożliwiające udział w programie.
Chorzy bez delecji 17p lub mutacji TP53			
Kryteria kwalifikacji	<p>Rozpoznanie odpornej lub nawrotowej CLL oraz jednoczesne spełnienie kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak delecji 17p i/lub mutacji w genie <i>TP53</i>; • stan sprawności według WHO 0 – 2; • wiek powyżej 18 r.ż. <p>oraz jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20 • przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem-anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) • toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20 	-	<p>Rozpoznanie odpornej lub nawrotowej CLL oraz jednoczesne spełnienie kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18 lat i powyżej; • stan sprawności wg ECOG 0–1; • brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z ChPL • brak del17p lub/i mutacji <i>TP53</i> (m<i>TP53</i>); • stwierdzona: <ul style="list-style-type: none"> ○ oporność CLL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii (definiowana jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) lub ○ wczesny nawrót CLL po pierwszej 1 linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia).
			Kryteria wykluczenia

Założenia programu lekowego	Ibrutynib	Wenetoklaks w monoterapii	Wenetoklaks + rytuksymab
	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne ciężkie zakażenie • ciąża • nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą • udział w programie wczesnego dostępu do leczenia ibrutynibem 		<ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny; • aktywne, ciężkie zakażenia; • stan silnie obniżonej odporności; • ciąża lub karmienie piersią; • nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów; • aktywne zapalenie wątroby typu B
Schemat dawkowania leku w programie	<p>Ibrutynib- 420 mg (3 kapsułki) podawane 1 x na dobę. Leczenie należy przerwać po wystąpieniu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z ChPL.</p>	-	<p>Wenetoklaks (w skojarzeniu z rytuksymabem)- dawka początkowa – 20 mg przez 7 dni; następnie stopniowo zwiększać przez okres 5 tyg. do 400 mg. Leczenie trwa do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1 dniu 1 cyklu, o ile nie wystąpią kryteria uniemożliwiające udział w programie.</p>

3 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz jakość życia

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

W publikacji „Przewlekła białaczka limfocytowa – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą. Biała Księga” oszacowano, na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) koszty procedur medycznych rozliczanych w rozpoznaniu C91.1 przez NFZ (szczegółowe dane przedstawia Tabela 31). W latach 2013-2015 odnotowano trend wzrostowy w zakresie liczby leczonych chorych, jak i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. oraz wartości zrealizowanych procedur z rozpoznaniem C91.1 ogółem, jak i odsetka wartości zrealizowanych procedur z rozpoznaniem C91.1 u chorych > 65 r.ż. W 2015 r. leczonych było 15 571 chorych (w tym 64,70% pacjentów > 65 r.ż.), dla których wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych przekroczyła 53 mln zł (*Gierczyński 2016*).

Tabela 31. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem liczby i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. (*Gierczyński 2016*).

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

Tabela 32. Wartość rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem wartości procedur i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. (*Gierczyński 2016*).

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

Pod względem wartości i rodzaju rozliczonych świadczeń u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, najwięcej środków NFZ przeznaczono na leczenie szpitalne. W 2015 r. ich wartość wyniosła

47 132 981,75 zł (93,05% ogółu wydatków). Drugim pod względem kosztocłonności rodzajem świadczeń u chorych z rozpoznaniem C91.1 były ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne – 3 517 189,43 zł (6,94% ogółu wydatków) (*Gierczyński 2016*).

Tabela 33. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w latach 2013-2015 wg rodzajów świadczeń NFZ oraz wartość i odsetek rodzajów świadczeń rozliczonych przez NFZ (*Gierczyński 2016*).

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

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

Tabela 34. Liczba hospitalizowanych chorych oraz liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015 (*Gierczyński 2016*).

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

Istotnym zagadnieniem jest również wpływ stosowanego leczenia oraz związanych z nim działań niepożądanych na koszt terapii. Według analiz przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wśród chorych na CLL (N = 2035) udział w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych miały te pojawiające się w trakcie leczenia I linii z użyciem standardowych terapii – FCR, BR, chlorambucylu, fludarabina + rytuksymab lub monoterapii rytuksymabem. Przykładowo koszt leczenia reakcji związanych z wlewem wynosił średnio 4 482 \$ (95% CI: 4 141; 4 862), neutropenii średnio 5 406 \$ (95% CI: 4 629; 6 367) a zakażeń 7 163 \$ (95% CI: 6 648; 7 733) (*Waweru 2020*).

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

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie danych uzyskanych z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w 2020 roku wydano 2 944 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 60 180. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim (ZUS 2021). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 35. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91 i C91.1 (ZUS 2021).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej		Liczba zaświadczeń lekarskich	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
2020	85 971	60 180	4 205	2 944
2019	70 486	49 340	3 499	2 449
2018	75 244	52 671	3 439	2 407
2017	73 556	51 489	3 352	2 346
2016	78 821	55 175	3 514	2 460
2015	73 481	51 437	3 252	2 276

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

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. Zgodnie z oszacowaniami w 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C91.1 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 118 osób, natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 58 osób. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem CLL zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 36. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C91 i C91.1 (ZUS 2021).

rok	Pierwszorazowe		ponowne	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
2020	169	118	83	58
2019	143	100	62	43
2018	162	113	62	43
2017	141	99	70	49
2016	133	93	53	37
2015	130	91	50	35

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

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. Oszacowano, że w roku 2020 ogółem wydano 83 pierwszorazowe i 234 ponowne orzeczenia rentowne. Warto zauważyć, że wartość ta jest wyższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 37. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C91 i C91.1 (ZUS 2021).

rok	Pierwszorazowe		ponowne	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
ogółem				
2020	118	83	334	234
2019	110	77	296	207
2018	105	74	316	221
2017	114	80	310	217
2016	126	88	344	241
2015	138	97	342	239
niezdolność do samodzielnej egzystencji				
2020	10	7	47	33

rok	Pierwszorazowe		ponowne	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
2019	10	7	55	39
2018	14	10	55	39
2017	7	5	63	44
2016	12	8	88	62
2015	18	13	71	50
całkowita niezdolność do pracy				
2020	82	57	155	109
2019	74	52	125	88
2018	64	45	145	102
2017	75	53	138	97
2016	77	54	154	108
2015	90	63	170	119
częściowa niezdolność do pracy				
2020	26	18	132	92
2019	26	18	115	81
2018	27	19	116	81
2017	32	22	109	76
2016	37	26	102	71
2015	30	21	101	71

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

Chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. Według szacunków, w ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: C91.1 przyznano 34 osobom, w tym 10 kobietom i 24 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2019, gdzie rentę przyznano 29 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 38. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznań ICD-10: C91 i C91.1 (ZUS 2021).

rok	C91				C91.1*			
	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	48	34	14	-	34	24	10	-
2019	41	26	14	1	29	18	10	1
2018	43	31	12	-	30	22	8	-
2017	38	20	18	-	27	14	13	-

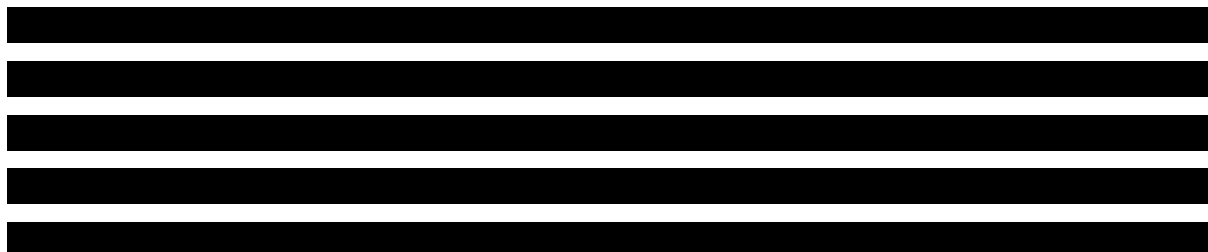
rok	C91				C91.1*			
	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2016	45	30	13	2	32	21	9	1
2015	54	32	22	-	38	22	15	-

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

Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej wywiera znaczący wpływ na jakość życia pacjentów. Ogółem, u chorych na CLL odnotowuje się istotne pogorszenie parametrów jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) w porównaniu z populacją ogólną. Obserwuje się zmiany w zakresie zwiększonej męczyliwości, pogorszenia funkcjonowania psychicznego i funkcjonowania społecznego, depresję, zaburzenia snu i nasilenie dolegliwości bólowych. Porównując zmiany HRQoL wśród pacjentów z CLL oraz chorych na inne nowotwory nie odnotowano znamienych różnic dla wartości całkowitych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (z ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire of cancer patients*), jednak chorzy na CLL charakteryzowali się istotnie obniżoną wartością dla podskal funkcjonowania psychicznego i wpływu choroby na życie codzienne oraz obniżonymi wynikami kwestionariusza FACT (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*) (Waweru 2020).

4 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

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





[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W tej populacji w przypadku nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20 jest możliwość zastosowania ibrutynibu. Ibrutynib może być także zastosowany w przypadku przeciwwskazań medycznych do zastosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem (zgodnie z warunkami refundacji określonymi w programie lekowym dla tego leczenia) lub toksyczności niepozwalających na kontynuację leczenia tym schematem (MZ 21/06/2021). Refundowane schematy leczenia, dostępne w ramach programów lekowych, są technologiami wskazywanymi w wytycznych praktyki klinicznej. Niemniej, dla tej populacji dostępne są

dowody naukowe, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje refundacyjne wskazujące na konieczność udostępnienia chorym terapii co najmniej równie skutecznej i o mniejszej toksyczności (*ESMO 2020, NCCN 4.2021*). Odpowiedzią na powyżej opisane niezaspokojone potrzeby kliniczne jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych akalabrutynibu.

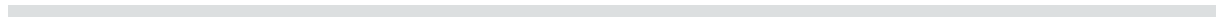
5 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL). Produkt leczniczy Calquence® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię (*ChPL Calquence® 2020*).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (szczegółowo przedstawionym w załączniku 12.12) zastosowanie akalabrutynibu dotyczy dorosłych chorych w stanie sprawności wg ECOG 0-2 w zakresie populacji:

- leczenie I linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- leczenie chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową [redacted]
[redacted]
- leczenie chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

6 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.1.1 [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 39. [Redacted]

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

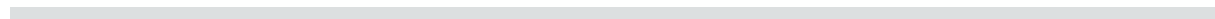
Tabela 40.

[Redacted text block]

Tabela 41. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

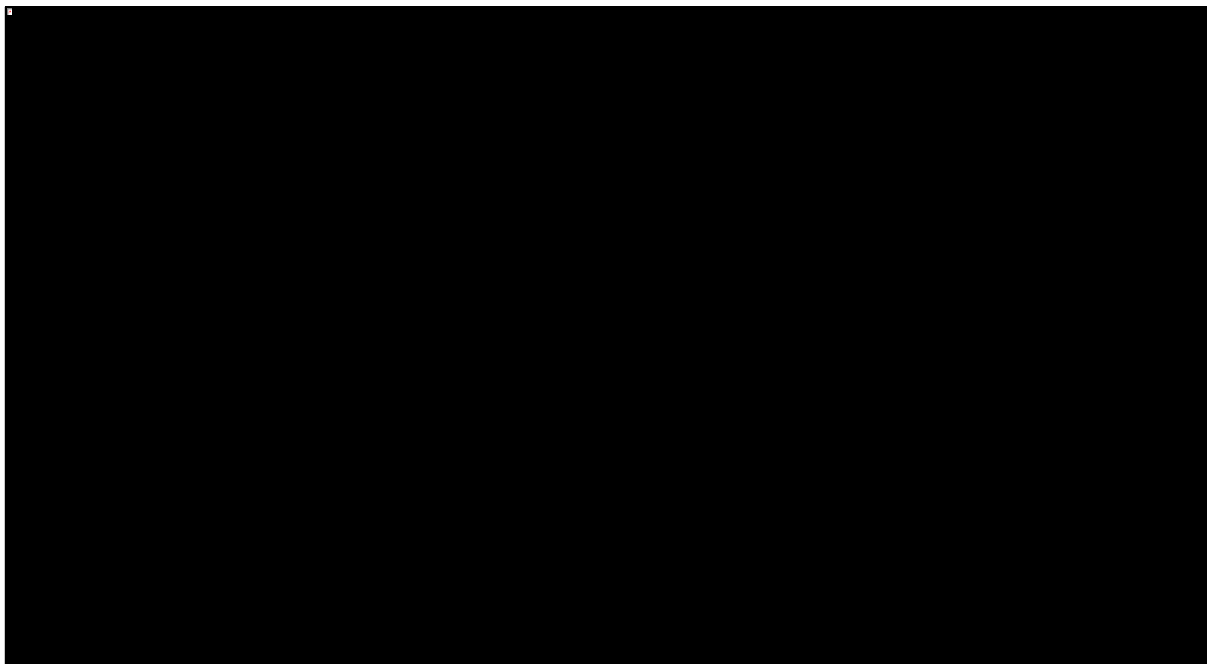


[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

Wykres 1. [Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 42. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 43. [Redacted text]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 44. [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]

6.1.2 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 45. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

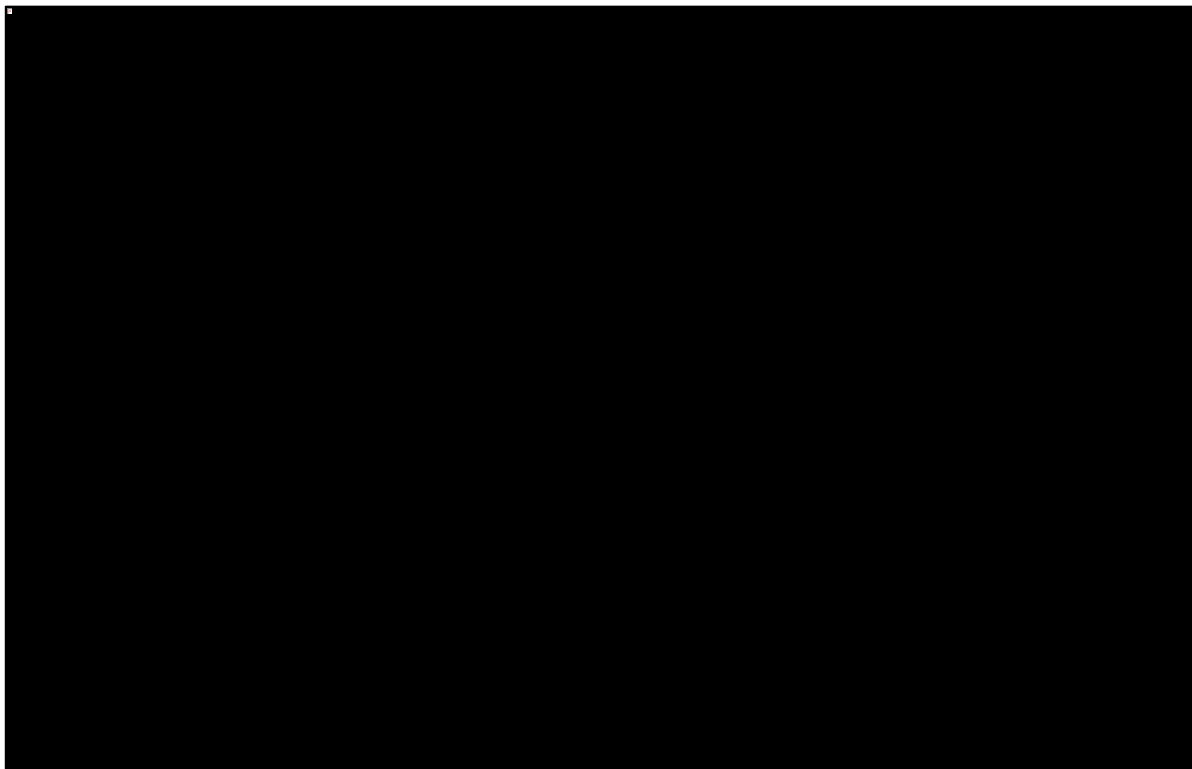
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykres 2. [Redacted]



[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 46. [Redacted text]

[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]

6.1.3 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

12.12, str. 247).

Tabela 47. [Redacted text]

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

[Redacted text]

7 Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)

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

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

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

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

7.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) z dnia 11 listopada 2020 r. (*ChPL Calquence® 2020*).

Tabela 48. Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1479/001 EU/1/20/1479/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	5 listopada 2020 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	11 listopada 2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
	Kod ATC	L01XE51
	Dostępne preparaty	Calquence® 100 mg kapsułki twarde
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u>	
		Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase</i> , BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyту B (ang. <i>B-cell antigen receptor</i> , BCR) i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji. Akalabrutynib i jego aktywny metabolit, ACP-5862, tworzą wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do nieodwracalnej dezaktywacji BTK przy minimalnych interakcjach poza docelowym miejscem działania.

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Działanie farmakodynamiczne

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

Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Wpływ pokarmu na akalabrutynib

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

Dystrybucja

Odwracalne wiązanie z białkami osocza ludzkiego wynosiło 97,5% dla akalabrutynibu i 98,6% dla ACP-5862. Średni stosunek krew-osocze w warunkach *in vitro* wyniósł 0,8 dla akalabrutynibu i 0,7 dla ACP5862. Średnia objętość dystrybucji akalabrutynibu w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosiła około 34 l.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* akalabrutynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A i w mniejszym stopniu na drodze sprzęgania z glutationem oraz hydrolizy amidów. Głównym metabolitem zidentyfikowanym w osoczu był ACP-5862, który był następnie metabolizowany przede wszystkim na drodze oksydacji z udziałem CYP3A, ze średnią geometryczną ekspozycji (AUC), która była około 2- do 3-krotnie większa niż ekspozycja na akalabrutynib. ACP-5862 jest o około 50% słabszy niż akalabrutynib w odniesieniu do hamowania BTK.

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

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

Interakcje z białkami transportowymi

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

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

Eliminacja

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

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

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

Szczególne populacje pacjentów

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych pomiędzy 408 pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 60 do 89 ml/min/1,73 m², szacowany na podstawie MDRD), 109 pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) a 192 pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większe niż lub równe 90 ml/min/1,73 m²). Nie scharakteryzowano farmakokinetyki akalabrutynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR mniejsze niż 29 ml/min/1,73m²) lub zaburzeniami czynności nerek wymagającymi dializowania. Pacjenci ze stężeniem kreatyniny przekraczającym 2,5-krotność GGN obowiązującej w danej instytucji nie zostali włączeni do badań klinicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Akalabrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W specjalnych badaniach dotyczących zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby (n=6), ekspozycja na akalabrutynib (AUC) była większa 1,9-krotnie, 1,5-krotnie i 5,3-krotnie, odpowiednio u osób z łagodnymi (n=6) (klasa A wg skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (n=6) (klasa B wg skali Childa-Pugha) i ciężkimi (n=8) (klasa C wg skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie wykazano jednak istotnego wpływu

Wskazanie

na markery zdolności eliminacji leków, więc wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby był prawdopodobnie niedoszacowany w tym badaniu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetycznych pomiędzy osobami z łagodnymi (n=79) i umiarkowanymi (n=6) zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od 1,5 do 3 razy GGN i dowolna aktywność AspAT) a osobami z prawidłową (n=613) czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność AspAT w GGN).

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

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

Dawkowanie

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

Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin.

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

Dostosowanie dawki*Działania niepożądane*

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

Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Interakcje

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

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Tabela 49. Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A i lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego

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

Pominięcie przyjęcia dawki

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

Szczególne populacje pacjentów***Pacjenci w podeszłym wieku***

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych z produktem Calquence® leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie oraz okresowo kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) produkt Calquence® należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i takich pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów działań toksycznych. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha, klasa B wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące od 1,5 do 3-krotności górnej granicy normy [GGN] i dowolna aktywność

	<p>aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]). Jednakże, pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować pod kątem objawów toksyczności. Nie zaleca się stosowania produktu Calquence® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 3-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT).</p> <p><i>Ciężkie choroby serca</i></p> <p>Pacjenci z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego zostali wykluczeni z badań klinicznych z produktem leczniczym Calquence.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Calquence® u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Calquence® jest podawany doustnie. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, przyjmując je z pokarmem lub bez pokarmu. Kapsulek nie należy rozgryzać, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ może to wpłynąć na wchłanianie produktu leczniczego w organizmie.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p><u>Krwotok</u></p> <p>U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem, wystąpiły ciężkie zdarzenia krwotoczne, w tym krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego, niektóre zakończone zgonem. Takie zdarzenia wystąpiły u pacjentów zarówno z małopłytkowością, jak i bez małopłytkowości. Krwawienia na ogół były mniej ciężkie i obejmowały występowanie siniaków oraz wybroczyn.</p> <p>Mechanizm odpowiedzialny za występowanie krwawienia nie został wyjaśniony.</p> <p>Pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe mogą być narażeni na zwiększone ryzyko krwotoku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz rozważyć dodatkowe monitorowanie pacjenta w kierunku przedmiotowych objawów krwawienia, gdy jednoczesne stosowanie jest medycznie konieczne. Nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem Calquence.</p> <p>Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze wstrzymaniem podawania produktu leczniczego Calquence® przez co najmniej 3 dni przed i po zabiegu chirurgicznym.</p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem, wystąpiły ciężkie zakażenia (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze), w tym zdarzenia zakończone zgonem. Zakażenia te występowały przede wszystkim u pacjentów bez neutropenii 3. lub 4. stopnia, a zakażenia z neutropenią zgłaszano u 1,9% wszystkich pacjentów. Odnotowano zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) i wirusa półpaśca (HZV), aspergilozę oraz postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>, PML).</p> <p><i>Reaktywacja wirusa</i></p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	

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

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

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

Cytopenie

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

Drugi pierwotny nowotwór złośliwy

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

Migotanie przedsionków

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

Inne produkty lecznicze

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>CYP3A. W przypadku krótkotrwałego stosowania tych inhibitorów (np. leków przeciwzakaźnych przez okres do siedmiu dni), należy przerwać leczenie produktem Calquence. Jeśli konieczne jest podanie umiarkowanego inhibitora CYP3A, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów działań toksycznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 ze względu na ryzyko braku skuteczności.</p> <p><u>Calquence® zawiera sód</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p>Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>
---	---

7.1.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Aktualnie akalabrutynib w Polsce nie jest refundowany w żadnej populacji chorych z rozpoznaniem CLL (MZ 21/06/2021).

8 Rekomendacji agencji HTA

8.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Calquence® (akalabrutynib) nie był do tej pory oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w żadnym wskazaniu, zgodnie z art. 35 ust. 1 ust. ref.

Na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnaleziono dokument stanowiący opracowanie analityczne dotyczące akalabrutynibu przygotowane w ramach oceny pod kątem uwzględnienia tego produktu leczniczego na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, tworzonego w ramach Funduszu Medycznego. W opracowaniu rozpatrywano wskazania: leczenie dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową oraz leczenie dorosłych pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię (AOTMiT 005/2020).

Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku niezasadne jest umieszczenie produktu leczniczego Calquence® we wspomnianym wykazie (AOTMiT 35/2021).

8.2 Rekomendacje zagraniczne

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

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

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania akalabrutynibu odnaleziono na siedmiu portalach (PBAC, CADTH, NICE, HAS, NCPE, SMC, IQWiG), w tym sześć agencji opracowało ostateczne rekomendacje: CADTH, PBAC, NICE, HAS, SMC i IQWiG (łącznie 15 dokumentów). Spośród wydanych rekomendacji pozytywnych pięć dotyczyło chorych wcześniej nieleczonych (*CADTH 2021a*, *HAS 2021*, *NICE 2021*, *SMC 2021a* i *SMC 2021b*), a cztery dokumenty pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie CLL (*CADTH 2020*, *HAS 2021*, *PBAC 2020*, *SMC 2021*). W uzasadnieniu rekomendacji pozytywnych wskazywano na przynajmniej porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii akalabrutynibem w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów. W rekomendacjach negatywnych wskazywano głównie na brak dowodów na skuteczność w porównaniu z wybranymi komparatorami lub brak możliwości porównania z nimi, należy jednak podkreślić, że wydano je przed opublikowaniem wyników końcowych/zaktualizowanych prób *ELEVATE-TN*, *ASCEND* i *ELEVATE-RR*.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 05.07.2021 r.

Tabela 50. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib).

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Oceniane wskazanie	Uzasadnienie rekomendacji
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	bd.	bd.	bd.	bd.
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2020	Pozytywna	Leczenie pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL/SLL [redacted] (PBAC 2020).	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs ibrutynib.
			Negatywna	Leczenie w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem pacjentów z CLL/SLL wcześniej nieleczonych, [redacted] lub pacjentów z CLL/SLL wcześniej nieleczonych, [redacted] (PBAC 2020a).	Brak wystarczających dowodów na korzyść z zastosowania akalabrutynibu lub akalabrutynibu + obinutuzumabu vs zdefiniowane komparatory. Jednocześnie wskazano na istnienie niezaspokojonej potrzeby dostępu do nowych terapii.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	bd.	bd.	Produkt leczniczy nieanalizowany przez AWMSG z uwagi na ocenę NICE (AWMSG 2020).	bd.
Kanada		2021	w toku	Produkt oceniany we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu chorych na	bd.

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Oceniane wskazanie	Uzasadnienie rekomendacji
				CLL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia (CADTH 2021).	
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2021	Pozytywna	Pacjenci z CLL wcześniej nieleczeni, [redacted] pod warunkiem modyfikacji kosztów terapii – rekomendacja ostateczna (CADTH 2021a).	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab, z jednoczesną zachowaną jakością życia.
		2020	Pozytywna	Pacjenci z oporną lub nawrotową postacią CLL pod warunkiem modyfikacji kosztów terapii – rekomendacja ostateczna (CADTH 2020).	Wyższa skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs SoC, z jednoczesną zachowaną jakością życia.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2021	Pozytywna	Oceniany we wskazaniu w: <ul style="list-style-type: none"> 1 linii leczenia CLL w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii [redacted] ≥ 2 linii leczenia w monoterapii [redacted] (HAS 2021).	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2021	Pozytywna	Ocena we wskazaniu: w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z CLL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia, [redacted] (SMC 2021).	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab.
		2021	Pozytywna	Ocena we wskazaniu: w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych, [redacted] (SMC 2021a, SMC 2021b).	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2021	Pozytywna	Pacjenci wcześniej nieleczeni [redacted]	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs ibrutynib. Wykazano efektywność kosztową terapii.

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Oceniane wskazanie	Uzasadnienie rekomendacji
				pacjenci wcześniej leczeni (NICE 2021).	
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2021	Negatywna	<p>Produkt oceniany we wskazaniach w leczeniu chorych na CLL wcześniej nieleczonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [redacted]; • [redacted]; • [redacted] (IQWiG 2021, IQWiQ 2021a). 	Brak dodatkowych korzyści klinicznych.
				Produkt oceniany we wskazaniach w leczeniu chorych na CLL wcześniej leczonych:	
			Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted]; • [redacted]; • chorzy leczeni ≥ 2 liniami leczenia (IQWiG 2021b). 	Brak dodatkowych korzyści klinicznych.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2021	Negatywna	<p>Produkt oceniany we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii w leczeniu chorych na CLL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia • w monoterapii w leczeniu chorych wcześniej nieleczonych [redacted] (NCPE 2021). 	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	bd.	bd.	bd.	bd.

9 Dobór komparatorów

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

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

W ramach wnioskowanego programu lekowego planowane jest objęcie leczeniem akalabrutynibem:

- w ramach leczenia I linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- w ramach leczenia chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową:

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

Z tego względu celowe jest przeprowadzenie doboru komparatorów oddzielnie dla każdej z wyróżnionych subpopulacji chorych.

Leczenie I linii CLL [REDACTED]

W Polsce w ramach leczenia I linii refundacją objęte są terapie oparte na kombinacji leków cytotoksycznych i przeciwciał monoklonalnych (MZ 21/06/2021), natomiast większość z zalecanych wytycznymi

klinicznymi terapii celowanych nie jest udostępniona polskim pacjentom w ramach refundacji (szczegółowe informacje zawiera tabela poniżej).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text] Z uwagi na powyższe, kierując się wytycznymi klinicznymi oraz praktyką refundacyjną w Polsce za komparator uznano terapię skojarzoną **obinutuzumabem i chlorambucylem** (OBI+CHB), jako opcję terapeutyczną zalecaną w polskich wytycznych klinicznych, finansowaną dla pacjentów z współchorobowością uniemożliwiającą zastosowanie fludarabiny w pełnej dawce i dla której dostępne są dane z porównania *head-to-head*. Dodatkowo wytyczne wskazują na możliwość

innej immunochemioterapii z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 – **rytuksymabu** (refundowanego w ramach katalogu chemioterapii) z **chlorambucylem** (R+CHB), podkreślając przy tym, że obinutuzumab jest skuteczniejszy od rytuksymabu w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie i PFS (*PTOK 2020*).

[REDACTED]

[REDACTED] Zatem za komparator przyjęto także skojarzenie **bendamustyny z rytuksymabem** (BR), jako schemat terapeutyczny zalecany wytycznymi klinicznymi i refundowany dla pacjentów polskich w przypadku zaawansowanego wieku uniemożliwiającego podanie fludarabiny.

[REDACTED]

[REDACTED] jako kolejną porównywaną terapię przyjęto finansowany ze środków publicznych **schemat FCR** (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab), z zaznaczeniem, że obecnie jest to jedna z opcji terapeutycznych wymienianych w nielicznych wytycznych praktyki klinicznej.

W poniższej tabeli uwzględniono wszystkie czynniki rozpatrywane w doborze komparatorów – jako komparatory wybrano terapie spełniające wszystkie kryteria.

Tabela 51. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■

[Redacted]

Oporna lub nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

W związku z powyższym za komparatory dla akalabrutynibu uznano **ibrutynib** oraz **wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem** (u chorych bez delecji 17p/mutacji *TP53*). Należy zauważyć, że wnioskowane

wskazania refundacyjne dla leku Calquence® obejmujące populację chorych na oporną lub nawrotową CLL są tożsame z kryteriami kwalifikacji do finansowanych ze środków publicznych programów lekowych dla produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) – co jednoznacznie wskazuje na ten lek jako podstawowy komparator (MZ 21/06/2021, założenia wspomnianych programów omówiono szczegółowo w rozdziale 2.8; porównanie głównych kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego i obowiązujących programów lekowych przedstawiono w załączniku). Poniżej zaprezentowano podsumowanie wybranych komparatorów – jako komparatory wybrano terapie spełniające wszystkie kryteria.

Tabela 52. Podsumowanie doboru komparatorów w podgrupie chorych na oporną lub nawrotową CLL w ramach II linii leczenia.

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Red]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Red]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Red]

W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie akalabrutynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowych populacjach chorych na CLL planowane jest porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi (np. IBR, IBR+R, CHB, CHB+R, IDE+R, R) prowadzone w odpowiednich populacjach chorych.

10 Dobór punktów końcowych

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

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

Należy podkreślić, że silnym czynnikiem rokowniczym jest obecność delecji 17p/mutacji *TP53* oraz status mutacji genu *IgHV* a także wiek chorego czy stan ogólny (współchorobowość) (PTOK 2020). Stwierdzenie wystąpienia czynników ryzyka jest powiązane być może z oceną odpowiedzi na otrzymane leczenie (PTOK 2020). Pacjenci obarczeni del17p i/lub mutacji *TP53* mają wysokie ryzyko braku odpowiedzi na immunochemioterapię pierwszej linii lub wystąpienia wczesnej wznowy po osiągnięciu remisji. Podobnie chorzy z niezmutowanym statusem genów *IGHV* uważani są za pacjentów gorzej odpowiadających

na klasyczną immunochemioterapię (*Rai 2021a, PTOK 2020*). Z tego względu wśród ocenianych punktów końcowych uwzględniono odpowiedź na leczenie (ogólna odpowiedź na leczenie oraz całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie), w tym wystąpienie minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*), której nieobecność (negatywizacja – MRD(-)) oznacza uzyskanie odpowiedzi głębszej niż konwencjonalnie zdefiniowana całkowita odpowiedź na leczenie (*PTOK 2020, iwCLL 2018*). Dodatkowo jak wykazano negatywizacja MRD koreluje z PFS, a w niektórych przypadkach także z OS (*Cheeson 2020*). Jak wskazano w wytycznych PTOK wśród chorych na CLL oceniana może być również odpowiedź częściowa z limfocytozą, gdyż w trakcie leczenia inhibitorami BCR obserwuje się przejściowe zwiększenie liczby limfocytów krwi obwodowej związane z ich redystrybucją z węzłów chłonnych, co wynika z mechanizmu działania leków (*PTOK 2020*). W grupie ocenianych punktów końcowych należy także zawrzeć czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT, z ang. *time to next treatment*).

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

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

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

Tabela 53. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	CLL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu.

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

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

11 Zakres analiz

11.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Calquence® w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

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

Tabela 54. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<p>Kryteria wspólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 r.ż. stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2 rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej <p>Kryteria szczegółowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy bez wcześniejszego leczenia systemowego chorzy na oporną lub nawrotową CLL chorzy na oporną lub nawrotową CLL 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież inne nowotwory limfoproliferacyjne dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji pacjentów (np. bez wyróżnienia w kryteriach włączenia wysokiego ryzyka genetycznego), następnie poszukując wyników w docelowych populacjach

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> • inne interwencje • akalabrutynib (AKA) dawkowany niezgodnie z ChPL • akalabrutynib (AKA) w skojarzeniu z obinutuzumabem
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>I linia leczenia CLL</u>: obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB), bendamustyna + rytuksymab (B+R), rytuksymab + chlorambucyl (R+CHB), schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) • <u>Oporna lub nawrotowa CLL</u>: ibrutynib (IBR), wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R) • w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie akalabrutynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowych populacjach chorych na CLL wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi (używając słów kluczowych w oparciu o interwencje dostępne w badaniach RCT dla akalabrutynibu lub poszukiwane) prowadzone w odpowiednich populacjach chorych 	<ul style="list-style-type: none"> • w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, jakość życia; • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki • badania eksperymentalne wczesnych faz I/II • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib (AKA) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub 	<ul style="list-style-type: none"> • badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • doniesienia konferencyjne opisujące wyniki nieopublikowanych w pełnym tekście badań klinicznych z randomizacją i zdefiniowanym komparatorem 	
	<ul style="list-style-type: none"> • komparatory (porównanie pośrednie) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych 	<ul style="list-style-type: none"> • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

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

11.2 Analiza ekonomiczna

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

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

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Calquence® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia

potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

11.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

12 Załączniki

12.1 Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 55. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020).

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

Tabela 56. Kategorie rekomendacji w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 4.2021)*, kanadyjskich wytycznych opartych na dowodach naukowych (*Owen 2018*) oraz wytycznych *Grupo Espanol ~ de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC 2017)*.

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

Tabela 57. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *European Society for Medical Oncology (ESMO 2020)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	

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

Wykres 3. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON 2020).

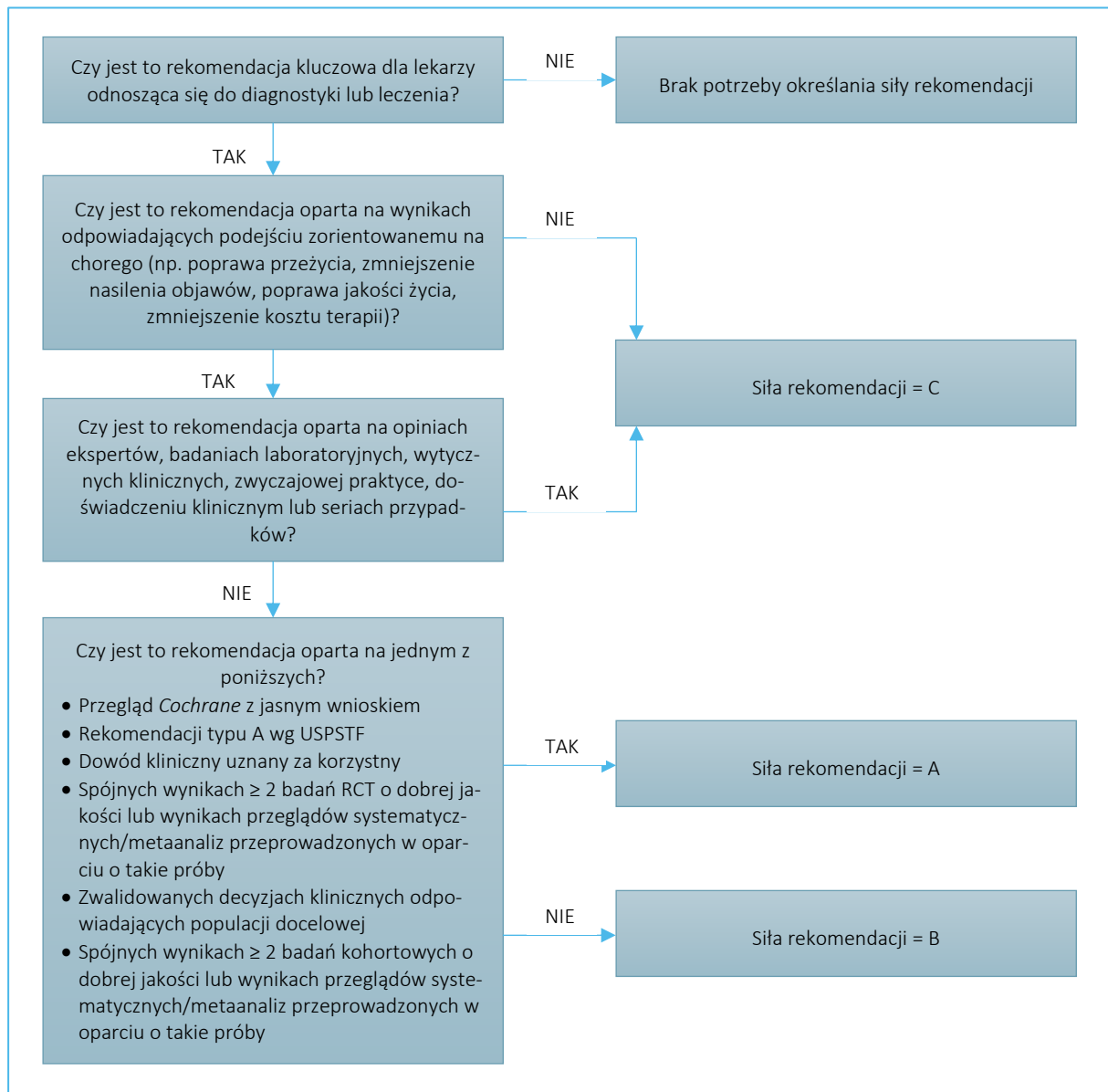


Tabela 58. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *British Society for Haematology (BSH 2018)*.

Stopień			
1	Dowody naukowe jednoznacznie wskazujące, że korzyści przewyższają ryzyko lub ryzyko przewyższa korzyści	A	Spójne wyniki przeglądów systematycznych z wysokiej jakości badań z randomizacją lub wyniki z wysokiej jakości badań z randomizacją lub wyniki z wysokiej jakości badań obserwacyjnych
2	Dowody naukowe wskazujące, że korzyści i ryzyko są zrównoważone lub ich proporcje są niejasne	B	Wyniki z badań z randomizacją lub badań obserwacyjnych obciążonych błędami metodologicznymi

Stopień	
C	Wyniki z badań z randomizacją lub badań obserwacyjnych obarczonych poważnymi błędami metodologicznymi lub wyniki pochodzące z innych źródeł (np. serie przypadków)

12.1 Rekomendacje zagranicznych agencji HTA

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ostatecznie eksperci PBAC przyznali akalabrutynibowi pozytywną rekomendację dotyczącą słuszności objęcia finansowaniem w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfatyczną (CLL/SLL), którzy nie kwalifikują się do leczenia chemioterapią opartą na związkach purynowych. PBAC

zalecił włączenie akalabrutynibu do istniejącego RSA (z ang. *risk sharing agreement*) dla R/R CLL/SLL, bez zmiany rocznych limitów wydatków (PBAC 2020).

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

Rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) odnaleziono również na kanadyjskim portalu *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. Obecnie toczy się postępowanie mające na celu ocenę zasadności refundacji akalabrutynibu w monoterapii w leczeniu chorych na CLL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia (CADTH 2021). W październiku 2020 r. wydano wstępną rekomendację dotyczącą słuszności objęcia finansowaniem akalabrutynibu (± obinutuzumab) we wskazaniu do leczenia CLL u pacjentów wcześniej nieleczonych, [REDACTED]

[REDACTED]. Zdaniem ekspertów objęcie refundacją analizowanej interwencji we

wnioskowanym wskazaniu jest zasadne, pod warunkiem modyfikacji efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Komitet CADTH wydał powyższą rekomendację argumentując satysfakcjonującymi doniesieniami klinicznymi monoterapii akalabrutynibu w porównaniu do skojarzenia chlorambucyl+obinutuzumab w kontekście statystycznie i klinicznie istotnej poprawy PFS, akceptowalnego profilu bezpieczeństwa i bez widocznego uszczerbku na jakości życia. Autorzy rozważali również kliniczne korzyści leczenia skojarzonego akalabrutynibu z obinutuzumabem jednak zgodnie stwierdzono, że monoterapia akalabrutynibem lepiej odpowiada na potrzeby pacjentów, ponieważ wykazano, że leczenie skojarzone cechuje się podobną skutecznością w zakresie PFS, ale gorszym profilem bezpieczeństwa i mniej wygodnym podaniem (dożylna postać obinutuzumabu) oraz wyższą ceną w porównaniu do monoterapii (CADTH 2020). W ostatecznej wersji rekomendacji wydano pozytywną, warunkową opinię dla refundacji akalabrutynibu w monoterapii w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na CLL, niekwalifikujących się do terapii schematami zawierającymi fludarabinę. Populację docelową zdefiniowano tak jak w rekomendacji wstępnej (CADTH 2021a). Dodatkowo agencja CADTH wydała w listopadzie 2020 r. pozytywną rekomendację ostateczną dotyczącą słuszności objęcia finansowaniem akalabrutynibu w monoterapii w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano co najmniej 1 linię leczenia pod warunkiem modyfikacji efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Powyższa rekomendacja została wydana w oparciu o satysfakcjonujące wyniki badań porównujących efektywność kliniczną akalabrutynibu ze standardową terapią z wyboru lekarza (SoC, z ang. *standard of care*) (idelalizyb+ rytuksymab lub bendamustyna+rytuksymab). Wykazano statystycznie i klinicznie istotną poprawę PFS, akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz utrzymaną jakość życia w leczeniu akalabrutynibem w porównaniu do SoC. Zaletą akalabrutynibu jest ponadto doustne podanie i lepsza kontrola choroby przy mniejszej toksyczności. W raporcie podkreślono, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla akalabrutynibu byłby ibrutynib, ale z uwagi na brak bezpośredniego i pośredniego porównania z tą technologią nie było możliwe opracowanie wniosków dotyczących efektywności klinicznej dla tego porównania (CADTH 2020a).

Leki finansowane na terenie Anglii i Walii podlegają refundacji decyzją NHS, która jest opracowywana w oparciu o dwa źródła: raporty agencji AWMSG i NICE. AWMSG podejmuje decyzje dotyczące rozpoczęcia oceny leku biorąc pod uwagę przyszły program NICE. Jeśli w planach NICE jest publikacja ostatecznej decyzji tego samego leku w ciągu 12 miesięcy od daty dopuszczenia leku do obrotu to zazwyczaj komitet AWMSG odstępkuje od podjęcia własnej oceny. Rekomendacja AWMSG jest tymczasowa w stosunku do wytycznych NICE, jeśli rekomendacje NICE zostaną opublikowane później (AWMSG 2018). Wobec powyższego, z uwagi na toczący się proces oceny Calquence® (akalabrutynib) przez NICE, AWMSG nie przeprowadziło własnej analizy (AWMSG 2020). Agencja **National Institute for Health and Care**

Excellence 21 kwietnia 2021 r. opublikowała pozytywną rekomendację dla objęcia refundacją akalabrutynibu w monoterapii we wskazaniu do stosowania u pacjentów z CLL/SLL wcześniej nieleczonych:

oraz u pacjentów z CLL leczonych wcześniej co najmniej 1 linią. Dodatkowym warunkiem rekomendacji jest uzgodnione obniżenie ceny leku przez producenta. W analizie w ramach komparatorów dla populacji chorych wcześniej nieleczonych uwzględniono: ibrutynib (główny komparator dla populacji), bendamustyna ± rytuksymab, rytuksymab + fludarabiny + cyklofosfamid (schematy FCR i BR uznano za najczęściej stosowane u pacjentów), idelalizyb+ rytuksymab, obinutuzumab + chlorambucyl, wenetoklaks + obinutuzumab. W populacji porównano pośrednio akalabrutynib z ibrutynibem, jednak nie uzyskano wyników jednoznacznie preferujących jeden z leków. W analizie ekonomicznej założono podobną skuteczność tych terapii i wykazano, że terapia akalabrutynibem prawdopodobnie obniży koszty leczenia pacjentów z tej populacji. Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów , porównano akalabrutynib z chlorambucylem + obinutuzumabem. Wyniki badań klinicznych wskazują na wolniejszą progresję choroby u chorych leczonych akalabrutynibem, choć wyniki dla przeżycia całkowitego nie są jednoznaczne. Analiza kosztów efektywności wykazała akceptowalny poziom kosztów terapii akalabrutynibem w kontekście systemu opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii. Wśród komparatorów dla populacji pacjentów leczonych co najmniej 1 linią wyróżniono: wenetoklaks + rytuksymab oraz ibrutynib. Akalabrutynib nie był z nimi bezpośrednio porównywany w badaniach klinicznych. Wyniki porównania pośredniego akalabrutynibu z ibrutynibem są obarczone dużą niepewnością. W analizach ekonomicznych założono podobną skuteczność tych leków i wykazano wyższą efektywność kosztową akalabrutynibu. Przez korzystne wyniki analiz wydano pozytywne rekomendacje dla stosowania akalabrutynibu we wszystkich trzech wymienionych wyżej populacjach pacjentów z CLL (*NICE 2021*).

W opinii ekspertów irlandzkiego **National Centre for Pharmacoeconomics** refundacja akalabrutynibu we wskazaniach: w monoterapii w leczeniu chorych na CLL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia oraz w monoterapii w leczeniu chorych wcześniej nieleczonych jest nieuzasadniona z uwagi na proponowaną cenę leku (*NCPE 2021*).

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

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED] (IQWiG 2021, IQWiQ 2021a).

W dokumentach tych oceniano akalabrutynib w monoterapii (IQWiQ 2021) oraz akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem (IQWiQ 2021a), nie stwierdzając dodatkowych korzyści z zastosowania tych interwencji wobec wybranych komparatorów. Trzeci z opracowanych dokumentów odnosił się do chorych uprzednio leczonych tj. pacjentów: [REDACTED] lub chorych, u których zastosowano ≥ 2 linie leczenia (IQWiQ 2021b). Również w tym przypadku nie stwierdzono dodatkowych korzyści z zastosowania akalabrutynibu. W poniższej tabeli podsumowano komparatory zaproponowane przez IQWiG oraz kluczowe wnioski dla każdej z rozpatrywanych podgrup.

Tabela 59. Podsumowanie ocen akalabrutynibu dokonanych przez IQWiG (IQWiG 2021, IQWiQ 2021a).

Podgrupa chorych	Komparator	Kluczowe wnioski
Chorzy wcześniej nieleczeni; akalabrutynib w monoterapii		
[REDACTED]	ibrutynib	Nie odnaleziono badania RCT umożliwiającego bezpośrednie porównanie terapii. Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
[REDACTED]	FCR	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ELEVATE-TN</i> . Stwierdzono nieznaczną dodatkową korzyść kliniczną.
[REDACTED]	bendamustyna + rytuksymab lub chloramucyl + rytuksymab/obinutuzumab	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ELEVATE-TN</i> . Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
Chorzy wcześniej nieleczeni; akalabrutynib + obinutuzumab		
[REDACTED]	ibrutynib	Nie odnaleziono badania RCT umożliwiającego bezpośrednie porównanie terapii. Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
[REDACTED]	FCR	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ELEVATE-TN</i> . Stwierdzono nieznaczną dodatkową korzyść kliniczną.

Podgrupa chorych	Komparator	Kluczowe wnioski
[REDACTED]	BR lub chlorambucyl + rytuksymab/obinutuzumab	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ELEVATE-TN</i> . Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
Chorzy wcześniej leczeni; akalabrutynib w monoterapii		
[REDACTED]	ibrutinib lub idelalizyb + rytuksymab lub BSC	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ASCEND</i> . Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
[REDACTED]	leczenie zindywidualizowane oparte o: FCR, BR, wenetoklaks + rytuksymab/chlorambucyl + rytuksymab	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ASCEND</i> . Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
u których zastosowano ≥ 2 linie leczenia	leczenie zindywidualizowane oparte o: ibrutinib, idelalizyb + rytuksymab, wene- toklaks + rytuksymab, FCR, BR, chlorambucyl + rytuksymab, ibrutinib + BR i BSC	Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.

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

- 1 linii leczenia CLL w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii jeśli:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- ≥ 2 linii leczenia w monoterapii, [REDACTED]

[REDACTED].

Nie rekomenduje się stosowania akalabrutynibu w 1 linii leczenia w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii u chorych [REDACTED], u których można zastosować fludarabinę w pełnej dawce oraz w 2 linii leczenia w monoterapii, [REDACTED] (HAS 2021).

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

- w monoterapii w leczeniu chorych na CLL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia, [REDACTED]

[REDACTED] (SMC 2021);

-
- w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych,
[REDACTED]
(SMC 2021a, SMC 2021b).

12.2 Opis komparatora – Gazyvaro (obinutuzumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 29 stycznia 2021 r. (*ChPL Obinutuzumab 2021*).

Tabela 60. Opis komparatora - Gazyvaro (obinutuzumab).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/937/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2019 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	29.01.2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC		L01XC15
Dostępne preparaty		Gazyvaro 1000mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Mechanizm działania Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (ang. <i>Natural killer</i> , NK), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi.

	<p>W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że obinutuzumab indukuje bezpośrednią śmierć komórkową i pośredniczy w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>Antibody dependent cellular cytotoxicity</i>, ADCC) oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>Antibody dependent cellular phagocytosis</i>, ADCP) poprzez rekrutację immunologicznych komórek efektorowych FcγRIII+. Ponadto, <i>in vivo</i> obinutuzumab jest mediatorem niewielkiego stopnia cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. <i>Complement dependent cytotoxicity</i>, CDC). W porównaniu do przeciwciał typu I, obinutuzumab- przeciwciała typu II- charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu CDC, po zastosowaniu równoważnej dawki. Obinutuzumab, jako przeciwciało modyfikowane metodami glikoinżynieryjnymi, charakteryzuje się podwyższoną ADCC i ADCP, w porównaniu do przeciwciał niemodyfikowanych metodami glikoinżynieryjnymi, w równoważnych dawkach. W modelach zwierzęcych obinutuzumab przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się i zwiększa skuteczność działania przeciwnowotworowego.</p> <p>W głównym badaniu z udziałem pacjentów z PBL (BO21004/CLL11), u 91% (40 z 44) pacjentów leczonych produktem Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B (określanych jako liczba limfocytów B CD19+ < 0,07 x 10⁹/l) na zakończenie okresu leczenia i w pierwszych 6 miesiącach okresu obserwacyjnego. Odnowienie się puli limfocytów B obserwowano w okresie od 12 do 18 miesięcy po zakończeniu leczenia u 35% (14 z 40) pacjentów bez progresji choroby i u 13% pacjentów (5 z 40), u których nastąpiła progresja.</p> <p>W głównym badaniu z udziałem pacjentów z iNHL (GAO4753/GADOLIN), u 97% (171 ze 176) pacjentów leczonych produktem Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B na zakończenie okresu leczenia, oraz u 97% (61 z 63) utrzymującą się deplecję po więcej niż 6 miesiącach po przyjęciu ostatniej dawki. Odnowienie się limfocytów B obserwowano w okresie od 12 do 18 miesięcy po zakończeniu leczenia u 11% (5 z 46) pacjentów, u których można było przeprowadzić ocenę.</p>
Wskazanie	<p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</u></p> <p>Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.</p> <p><u>Chłoniak grudkowy (ang. <i>Follicular lymphoma</i>, FL)</u></p> <p>Gazyvaro podawany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym.</p> <p>Gazyvaro podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Profilaktyka i premedykacja - zespół rozpadu guza (ZRG)</i></p> <p>U pacjentów z dużą masą guza i(lub) z dużą liczbą krążących limfocytów (>25 x 10⁹/l) i(lub) z zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 70 ml/min) występuje ryzyko ZRG i powinni oni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i podawania leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu leku Gazyvaro, zgodnie z obowiązującymi standardami. Pacjenci powinni otrzymywać profilaktykę przed każdym kolejnym wlewem, jeśli zostanie to uznane za właściwe.</p>

Profilaktyka i premedykacja - reakcje związane z wlewem

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

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

Tabela 61. Premedykacja do podawania przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem u pacjentów z PBL i FL.

Dzień cyklu leczenia	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Cykl 1: Dzień 1 w PBL i FL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylne ^{^&} (obowiązkowe dla PBL, zalecane w FL)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe [@]	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe [#]	
Cykl 1: Dzień 2 tylko w PBL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylne [^] (obowiązkowe)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe [@]	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe [#]	
Wszystkie kolejne wlewy w PBL i FL	Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu nie wystąpiła reakcja związana z wlewem	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe [@]	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
	Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem (stopnia 1 lub 2)	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe [@] Leki przeciwhistaminowe [#]	

Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem stopnia 3 LUB pacjenci ze stwierdzoną przed kolejnym wlewem liczbą limfocytów $> 25 \times 10^9/l$

Kortykosteroidy dożylnie^{^&}

Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro

Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe[@]

Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro

Leki przeciwhistaminowe[#]

[^] 100 mg prednizonu/prednizolonu lub 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu. Nie należy stosować hydrokortyzonu, ponieważ nie powoduje on zmniejszenia częstości występowania reakcji związanych z wlewem;

[@] np. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu;

[#] np. 50 mg difenhydraminę;

[&] jeśli schemat chemioterapii zawierający kortykosteroidy jest podawany tego samego dnia co produkt Gazyvaro, kortykosteroid można podać jako doustny produkt leczniczy, jeśli nastąpi to przynajmniej 60 minut przed podaniem produktu Gazyvaro i wówczas nie ma konieczności dodatkowego dożylnego podania kortykosteroidu w ramach premedykacji.

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, w skojarzeniu z chlorambucylem)

Zalecane dawki produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem zalecane dla pacjentów z PBL przedstawiono w tabeli poniżej.

Cykl 1

Zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem, podaje się w 1. i 2. dniu (lub kontynuacja dnia 1.), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.

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

Cykle 2 – 6

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

Tabela 62. Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni u pacjentów z PBL.

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

	Dzień 15	1000 mg
Cykle 2-6	Dzień 1	1000 mg

Czas trwania leczenia

Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.

Opóźnienie w przyjęciu lub pominięcie dawki

W przypadku pominięcia przyjęcia planowanej dawki produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ją w najbliższym możliwym czasie- nie należy czekać do zaplanowanego terminu podania kolejnej dawki. Planowa przerwa w leczeniu produktem Gazyvaro pomiędzy poszczególnymi kolejnymi dawkami powinna zostać zachowana.

Modyfikacja dawki podczas leczenia (wszystkie wskazania)

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Gazyvaro.

Informacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia objawów działań niepożądanych (w tym reakcji związanych z wlewem), patrz poniżej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Metoda podawania

Produkt leczniczy Gazyvaro jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie.

Instrukcja dotycząca prędkości wlewu – patrz tabela poniżej.

Tabela 63. Przewlekła białaczka limfocytowa: Standardowa prędkość wlewu w przypadku braku nadwrażliwości i (lub) reakcji związanych z wlewem (IRR) oraz zalecenia w przypadku IRR, które wystąpiły podczas poprzedniego wlewu.

Cykl	Dzień cyklu	Prędkość wlewu
	Dzień1 (100 mg)	Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana, o ile pacjent będzie to tolerował. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz poniżej.
Cykl 1	Dzień2 (lub kontynuacja Dnia 1) (900 mg)	Podawać 25 mg/godzinę przez 4 godziny. Nie zwiększać prędkości wlewu. Jeżeli podczas poprzedzającego wlewu nie wystąpiła IRR, podawać 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400mg/godzinę. Jeśli u pacjenta podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 25 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 8 (1000 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR przy prędkości wynoszącej 100 mg/godzinę lub większej, produkt można podawać z prędkością początkową wlewu 100 mg/godzinę i stopniowo ją zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 15 (1000 mg)	
Cykle 2-6	Dzień 1 (1000 mg)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem (wszystkie wskazania)

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewami może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Gazyvaro, w sposób określony poniżej:

- stopień 4 (zagrożające życiu): należy bezwzględnie zakończyć wlew i leczenie produktem;
- stopień 3 (ciężkie): należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki. U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na dwa dni prędkość wlewu z dnia 1. można ponownie zwiększyć jedynie do

Przeciwwskazania

25 mg/godzinę po 1 godzinie. Należy bezwzględnie zakończyć wlew i całkowicie zakończyć leczenie produktem, jeżeli u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3;

- stopień 1- 2 (łagodne do umiarkowanych): prędkość wlewu musi być zmniejszona a objawy leczone. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić, a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki. U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na 2 dni, prędkość wlewu z dnia 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie, jednak nie więcej.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Reakcje związane z wlewem

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

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

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

- wystąpią ostre, zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego,
- wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 4. (czyli zagrażające życiu) lub
- powtórnie wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3.- przedłużająca się i (lub) nawrotowa (po wznowieniu pierwszego wlewu lub podczas kolejnego wlewu).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaktyczne

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

Zespół rozpadu guza (ZRG)

Podczas stosowania produktu Gazyvaro zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (ZRG). Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem ZRG (np. pacjenci z dużą masą guza i(lub) z dużą liczbą ($> 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych i(lub) z zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$)) powinni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i leków hamujących wytworzenie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu Gazyvaro zgodnie z obowiązującymi standardami. Wszyscy pacjenci, u których występuje ryzyko ZRG, powinni być uważnie monitorowani podczas pierwszych dni terapii ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynność nerek, stężenie potasu i kwasu moczowego. Ponadto powinny być przestrzegane wszystkie wytyczne, stosowane w praktyce klinicznej. W leczeniu ZRG należy uwzględnić wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, monitorowanie czynności nerek i bilans płynów oraz zapewnienie wspomagającego leczenia, w tym dializ, jeżeli są konieczne.

Neutropenia

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

Małopłytkowość

Podczas leczenia produktem Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu małopłytkowości, w tym ostrą małopłytkowość (występującą w ciągu 24 godzin od infuzji). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 50 \text{ ml/min}$) jest zwiększone ryzyko małopłytkowości.

Zgłaszano również przypadki krwotoków zakończonych zgonem u pacjentów w trakcie 1. cyklu leczenia. Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy małopłytkowością a krwawieniami.

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

Pogorszenie przebiegu współistniejących chorób serca

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

Zakażenia

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

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

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

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

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

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

Immunizacja

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

Ekspozycja wewnątrzmaciczna na obinutuzumab i szczepienia niemowląt szczepionkami z żywymi wirusami

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

12.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Gazyvaro jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.79 u pacjentów *unfit* (z przeciwwskazaniami do zastosowania terapii opartej na pełnej dawce fludarabiny) w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (MZ 21/06/2021).

12.3 Opis komparatora – Leukeran (chlorambucyl)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 11 lutego 2016 r. (*ChPL Chlorambucyl 2016*).

Tabela 64. Opis komparatora - Leukeran (chlorambucyl).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Aspen Pharma Trading Limited 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	R/3456
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	25.03.1977 / 06.07.1994 / 13.03.2000 / 28.04.2005 / 05.03.2008
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	11 lutego 2016 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego
	Kod ATC	L01AA02
	Dostępne preparaty	Leukeran, 2 mg, tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u>	Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego; działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący. Oprócz zaburzenia replikacji DNA chlorambucyl indukuje apoptozę komórek poprzez akumulację cytosolowego p53 i następnie aktywację promotora apoptozy (Bax).
	<u>Działanie farmakodynamiczne</u>	Działanie cytotoksyczne chlorambucylu jest spowodowane zarówno przez chlorambucyl, jak również jego główny metabolit – iperyt kwasu fenylooctowego.
	<u>Mechanizm oporności</u>	

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego i oporność na iperyty azotowe zgłaszano jako wtórną do: zmian transportowania tych substancji i ich metabolitów przez różne białka oporności wielolekowej, zmian kinetyki wiązań poprzecznych DNA utworzonych przez te substancje i zmian apoptozy i zmienionej aktywności naprawczej DNA. Chlorambucyl nie jest substratem białka oporności wielolekowej 1 (MRP 1 lub ABCC1), ale jego koniugaty glutationu są substratami MRP1 (ABCC1) i MRP2 (ABCC2).

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Chlorambucyl jest dobrze wchłaniany na drodze biernej dyfuzji z przewodu pokarmowego i możliwe jest jego zmierzenie w ciągu 15-30 minut od podania. Biodostępność chlorambucylu po podaniu doustnym wynosi około 70% do 100% po podaniu dawek pojedynczych 10-200 mg. W badaniu z udziałem 12 pacjentów, którym podano chlorambucyl w dawce 0,2 mg/kg doustnie, średnie maksymalne stężenie w osoczu dostosowane do dawki (492 ± 160 ng/ml) wystąpiło między 0,25 i 2 godzinami po podaniu.

Zgodnie z szybkim, przewidywalnym wchłanianiem chlorambucylu zmienność międzyosobnicza farmakokinetyki chlorambucylu w osoczu jest jak wykazano względnie mała po dawkach doustnych od 15 do 70 mg (2-krotna zmienność wewnątrzosobnicza i 2-4-krotna zmienność międzyosobnicza w AUC).

Wchłanianie chlorambucylu jest zmniejszone w przypadku przyjmowania po posiłku. W badaniu z udziałem 10 pacjentów spożycie posiłków zwiększało medianę czasu do osiągnięcia C_{max} o więcej niż 100%, zmniejszało szczytowe stężenie w osoczu o więcej niż 50% i zmniejszało średnie AUC ($0-\infty$) o około 27%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji chlorambucylu wynosi około 0,14-0,24 l/kg. Chlorambucyl wiąże się kowalencyjnie z białkami osocza, głównie z albuminą (98%) i wiąże się kowalencyjnie z krwinkami czerwonymi.

Biotransformacja

Chlorambucyl jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie na drodze monodichloroetylacji i β -oksydacji, tworząc iperyt kwasu fenylooctowego (PAAM) jako główny metabolit, który posiada udział w czynności alkilującej u zwierząt. Chlorambucyl i PAAM ulegają rozkładowi *in vivo* tworząc pochodne monohydroksy i dihydroksy. Ponadto chlorambucyl reaguje z glutationem tworząc koniugaty mono- i diglutationylowe chlorambucylu.

Po podaniu około 0,2 mg/kg doustnego chlorambucylu PAAM wykryto w osoczu niektórych pacjentów już po 15 minutach, a średnie maksymalne stężenie w osoczu dostosowane do dawki (C_{max}) wynoszące 306 ± 73 nanogramów/ml wystąpiło w ciągu 1 do 3 godzin.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji mieści się w zakresie od 1,3 do 1,5 godzin dla chlorambucylu i wynosi około 1,8 godzin dla PAAM. Stopień wydalania przez nerki niezmienionego chlorambucylu lub PAAM jest bardzo niski; mniej niż 1% podanej dawki każdej z tych substancji jest wydalany w moczu w ciągu 24 godzin, a reszta dawki jest eliminowana głównie w postaci pochodnych monohydroksy i dihydroksy.

Leukeran wskazany jest do leczenia następujących chorób:

- choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej);

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

- niektórych postaci niezziarniczych chłoniaków złośliwych (*non-Hodgkin's lymphoma*);
- przewlekłej białaczki limfatycznej;
- makroglobulinemii Waldenströma.

Podczas ustalania szczegółowego schematu leczenia należy korzystać z odpowiedniej literatury fachowej.

Przewlekła białaczka limfatycznaDawkowanie u dorosłych

Leczenie produktem leczniczym Leukeran rozpoczyna się zazwyczaj u pacjentów z wyraźnymi objawami chorobowymi lub z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (lecz nie w przypadku niewydolności szpiku), mającymi swoje odzwierciedlenie w badaniu morfologicznym krwi obwodowej.

Początkowo Leukeran podaje się w dawce 0,15 mg/kg m.c./dobę do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10000/ μ l. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,1 mg/kg m.c./dobę.

Zazwyczaj po 2 latach leczenia u niektórych pacjentów liczba leukocytów osiąga prawidłowe wartości, uprzednio powiększone węzły chłonne oraz śledziona stają się niewyczuwalne w badaniu palpacyjnym, a odsetek limfocytów w szpiku kostnym zmniejsza się poniżej 20%.

Pacjenci z potwierdzoną niewydolnością szpiku kostnego powinni być najpierw leczeni prednizolonem, a podawanie produktu leczniczego Leukeran można rozpocząć dopiero po przywróceniu czynności szpiku kostnego.

Porównanie skuteczności okresowego leczenia dużymi dawkami produktu leczniczego Leukeran z codziennym podawaniem leku nie wykazało znaczących różnic w odpowiedzi terapeutycznej lub częstości działań niepożądanych pomiędzy dwoma grupami leczenia.

Szczególne grupy pacjentów*Zaburzenia czynności nerek*

Dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy starannie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności. Ponieważ chlorambucyl jest głównie metabolizowany w wątrobie, należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak brak jest wystarczających danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, aby podać odpowiednie zalecenia dotyczące dawkowania.

Osoby starsze

Nie przeprowadzono szczegółowych badań u osób starszych, jednakże wskazane jest monitorowanie czynności nerek i wątroby. W razie zaburzenia ich czynności należy zachować ostrożność. Pomimo że doświadczenie kliniczne nie wykazało różnicy w wykazywanej odpowiedzi zależnej od wieku, dawka leku powinna być ostrożnie zwiększana u osób starszych, zaczynając od najniższej dawki z zakresu dawkowania.

Sposób podawania

Leukeran podaje się doustnie i należy go przyjmować codziennie na pusty żołądek (co najmniej godzinę przed posiłkami lub trzy godziny po posiłkach).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Może wystąpić krzyżowa reakcja nadwrażliwości (w postaci wysypki skórnej) pomiędzy chlorambucylem a innymi środkami alkilującymi.

U pacjentów z upośledzoną odpornością stosowanie szczepionek zawierających żywe organizmy zagraża wywołaniem infekcji, dlatego też nie zaleca się stosowania takich szczepionek w tej grupie pacjentów.

Pacjenci, którzy mogą potencjalnie przejść autologiczny przeszczep komórek macierzystych nie powinni otrzymywać chlorambucylu długoterminowo.

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Leukeran

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Leukeran zalecane jest zapoznanie się z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi stosowania leków cytotoksycznych. Zetknięcie się z tabletkami Leukeran nie stwarza zagrożenia, pod warunkiem nienaruszenia zewnętrznej warstwy powlekającej.

Tabletek Leukeran nie należy dzielić.

Postępowanie z niewykorzystaną częścią leku

Niewykorzystane tabletki Leukeran powinny być zniszczone w odpowiedni sposób, zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi usuwania niebezpiecznych związków.

Monitorowanie

Ze względu na możliwość wywołania przez Leukeran nieodwracalnej mielosupresji, w trakcie leczenia należy prowadzić stałą kontrolę parametrów morfologii krwi.

W dawkach leczniczych Leukeran zmniejsza liczbę limfocytów i w mniejszym stopniu, liczbę granulocytów obojętnochłonnych, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Leukeran nie jest konieczne, gdy wystąpią pierwsze objawy zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych; należy jednak pamiętać o możliwości dalszego zmniejszania się ich liczby przez okres 10 dni lub dłuższy po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego.

Produktu leczniczego Leukeran nie należy podawać pacjentom, których niedawno poddawano radioterapii lub leczono innymi lekami cytotoksycznymi.

Jeżeli szpik kostny pacjenta jest nacieczony limfocytami lub hipoplastyczny, dawka nie powinna przekraczać 0,1 mg/kg/dobę.

Dzieci z zespołem nerczycowym, pacjenci leczeni tzw. metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek i pacjenci z napadami padaczkowymi w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani po podaniu produktu leczniczego Leukeran z powodu zwiększonego ryzyka napadu padaczkowego.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy starannie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności.

Mutagenność i rakotwórczość

Wykazano, że chlorambucyl wywołuje u ludzi uszkodzenia chromatyd i chromosomów. Donoszono o występowaniu ostrych, wtórnych nowotworów hematologicznych (zwłaszcza białaczek i zespołów mielodysplastycznych), szczególnie po długotrwałym leczeniu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Porównawcze badanie grupy chorych na raka jajnika, otrzymujących związki alkilujące, w tym chlorambucyl, z grupą chorych otrzymujących leki o innym mechanizmie działania, wykazało istotny wzrost częstości ostrej białaczki w grupie otrzymującej leki alkilujące.

U niewielkiego odsetka pacjentów, otrzymujących przez dłuższy czas chlorambucyl jako lek wspomagający leczenie raka sutka, opisano ostrą białaczkę szpikową.

Przed zastosowaniem chlorambucylu należy rozważyć stosunek ryzyka wystąpienia białaczki do oczekiwanych korzyści terapeutycznych.

Nietolerancja cukrów

Leukeran zawiera laktozę, dlatego lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Leukeran jest aktywnie działającym środkiem cytotoksycznym i powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu tego rodzaju leków.

12.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Leukeran jest finansowany ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (MZ 21/06/2021).

12.4 Opis komparatora – Bendamustine Glenmark (bendamustyna)

Obecnie w warunkach polskich w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące produkty lecznicze zawierające bendamustynę: Bendamustine Glenmark, Bendamustine Accord, Bendamustine STADA oraz Bendamustine Zentiva. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Bendamustine Glenmark z dnia 14 kwietnia 2020 r. (*ChPL Bendamustine Glenmark 2020*).

Tabela 65. Opis komparatora – Bendamustine Glenmark (bendamustyna).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvězdova 1716/2b 140 78 Praga 4 Republika Czeska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 22803
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.11.2015
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	14.04.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące
	Kod ATC	L01AA09
	Dostępne preparaty	Bendamustine Glenmark, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Bendamustyny chlorowoderek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowym działaniu. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze polega przede wszystkim na tworzeniu wiązań krzyżowych w pojedynczej i podwójnej nici DNA na drodze alkilacji. W wyniku tego działania dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy DNA i jego naprawy. Skuteczność przeciwnowotworową bendamustyny chlorowodorku

wykazano w kilku badaniach *in vitro* z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (rak piersi, niedrobnokomórkowy i drobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i różne typy białaczki) i w badaniach *in vivo* na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).

W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, bendamustyny chlorowodorek wykazywał działanie odmienne od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych nie wykazano pełnej oporności krzyżowej pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednak, liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wskazanie do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej oparte jest na wynikach jednego badania otwartego, porównującego bendamustynę z chlorambucylem. W prospektywnym, wielośrodkowym badaniu randomizowanym, uczestniczyło 319 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w stadium B lub C według klasyfikacji Bineta, którzy nie byli wcześniej leczeni. Leczenie pierwszego rzutu bendamustyną chlorowodorkiem (BEN) w dawce 100 mg/m² pc., podawano dożylnie w 1. i 2. dniu cyklu leczenia, porównano z leczeniem chlorambucylem (CLB) w dawce 0,8 mg/kg mc., podawanym w 1. i 15. dniu cyklu leczenia- przez 6 cykli w obu grupach badania. W celu uniknięcia wystąpienia zespołu rozpadu guza pacjenci otrzymywali allopuryinol.

U pacjentów otrzymujących BEN odnotowano znacząco dłuższą medianę czasu przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do pacjentów otrzymujących CLB (21,5 w porównaniu do 8,3 miesięcy, $p < 0,0001$ podczas ostatniej obserwacji). Przeżycie całkowite nie różniło się w sposób istotny statystycznie (nie osiągnięto mediany). Mediana czasu trwania remisji wynosiła 19 miesięcy u pacjentów otrzymujących BEN i 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących CLB ($p < 0,0001$). W badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania w obu grupach terapeutycznych nie stwierdzono wystąpienia niespodziewanych działań niepożądanych pod względem charakterystyki i częstości występowania. U 34% pacjentów zmniejszono dawkę BEN. Leczenie BEN przerwano u 3,9% pacjentów ze względu na wystąpienie reakcji alergicznych.

Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Okres półtrwania w fazie eliminacji $t_{1/2\beta}$ po 30 minutach wlewu dożylnego dawki 120 mg/m² pc., oceniany u 12 osób wynosił 28,2 minuty.

Po 30 minutach wlewu dożylnego, centralna objętość dystrybucji wynosiła 19,3 l. W stanie stacjonarnym po podaniu wstrzyknięcia dożylnego w bolusie, objętość dystrybucji wynosiła 15,8–20,5 l.

Ponad 95% substancji wiąże się z białkami osocza (głównie albuminami)

Biotransformacja

Główną drogą metabolizmu bendamustyny jest hydroliza do monohydroksy- i dihydroksybendamustyny. N-demetylobendamustyna i gamma-hydroksybendamustyna powstają w wyniku metabolizmu wątrobowego z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP). Inną główną drogą metabolizmu bendamustyny jest sprzężanie z glutationem.

W badaniach *in vitro* bendamustyna nie hamuje CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 lub CYP 3A4.

Eliminacja

	<p>Średni całkowity klirens po podaniu 12 osobom 30 minutowego wlewu dożylnego w dawce 120 mg/m² powierzchni ciała wynosił 639,4 ml/minutę. Około 20% podanej dawki jest wydalane w moczu w ciągu 24 godzin. Metabolity uporządkowano pod względem ich ilości wydalanej z moczem w następującej kolejności: monohydroksybendamustyna > bendamustyna > dihydroksybendamustyna > metabolit po utlenianiu > N-demetylobendamustyna. Z żółcią wydalane są głównie metabolity o charakterze polarnym.</p> <p><u>Niewydolność wątroby</u></p> <p>U pacjentów z 30-70% zajęciem wątroby przez proces nowotworowy i z łagodną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl) nie obserwowano zmian parametrów farmakokinetycznych. Nie stwierdzono istotnych różnic parametrów C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek. AUC oraz całkowity klirens bendamustyny wykazuje odwrotną zależność w stosunku do stężenia bilirubiny w surowicy.</p> <p><u>Niewydolność nerek</u></p> <p>U pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min, w tym u pacjentów dializowanych, nie stwierdzono znaczących różnic parametrów C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>W badaniach farmakokinetycznych brali udział pacjenci w wieku do 84 lat. Podeszły wiek nie wpływa na farmakokinetykę bendamustyny.</p> <p>Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C według klasyfikacji Bineta), jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów, u których chemioterapia skojarzona z fludarabiną jest niewskazana.</p> <p>Chłoniaki niezłośliwe o powolnym przebiegu, w monoterapii u pacjentów, u których progresja choroby nastąpiła w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem, lub schematem zawierającym rytuksymab.</p> <p>Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III według klasyfikacji Durie-Salmona), jako leczenie pierwszego wyboru w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz którzy w momencie rozpoznania mają objawy istotnej klinicznie neuropatii, uniemożliwiającej zastosowanie leczenia zawierającego talidomid lub bortezomib.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Monoterapia przewlekłej białaczki limfocytowej</i></p> <p>Bendamustyny chlorowodorek w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1. i 2. cyklu leczenia, co 4 tygodnie, do 6 razy.</p> <p><u>Niewydolność wątroby</u></p> <p>Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Zaleca się zmniejszenie dawki o 30% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,2-3,0 mg/dl).</p> <p>Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl).</p> <p><u>Niewydolność nerek</u></p>
Wskazanie	
Dawkowanie i sposób podawania	

Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi > 10 ml/min. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bendamustyny chlorowodoru u dzieci nie zostały dotychczas ustalone. Aktualnie dostępne dane nie są wystarczające, aby przedstawić zalecenie dotyczące dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut.

Wyjściowa zmniejszona czynność szpiku może powodować zwiększoną toksyczość hematologiczną chemioterapii. Leczenia nie należy rozpocząć, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż odpowiednio $3\ 000/\mu\text{l}$ lub $75\ 000/\mu\text{l}$.

Leczenie należy przerwać lub wstrzymać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio do wartości $< 3\ 000/\mu\text{l}$ lub $< 75\ 000/\mu\text{l}$. Leczenie można kontynuować, jeśli liczba leukocytów zwiększy się do wartości $> 4\ 000/\mu\text{l}$, a liczba płytek krwi do wartości $> 100\ 000/\mu\text{l}$.

Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach, a ich regeneracja następuje po 3-5 tygodniach. Zaleca się ściśle monitorowanie morfologii krwi w trakcie przerw w leczeniu.

Jeśli wystąpi toksyczność niehematologiczna, to dawkę leku należy zmniejszyć w oparciu o najwyższy stopień toksyczności w skali CTC osiągnięty w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia 3. stopnia toksyczności według skali CTC, zaleca się zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności według skali CTC, zaleca się przerwanie leczenia.

Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, obliczoną indywidualnie, zmniejszoną dawkę należy podać 1. i 2. dnia odpowiedniego cyklu leczenia.

Podczas przygotowywania bendamustyny chlorowodoru należy unikać jego wdychania, kontaktu ze skórą lub kontaktu z błonami śluzowymi (nosić rękawiczki i odzież ochronną!). Zanieczyszczone lekiem części ciała należy starannie umyć wodą z mydłem, oczy przemyć roztworem soli fizjologicznej. Jeśli to możliwe zaleca się pracę na specjalnie zabezpieczonym blacie (pod wyciągiem laminarnym) przykrytym nieprzepuszczalną dla płynów, absorpcyjną, jednorazową folią. Personel w ciąży nie może mieć kontaktu z cytostatykami.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Okres karmienia piersią. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy $> 3,0$ mg/dl). Żółtaczką. Ciężkie zahamowanie czynności szpiku i duże zmiany liczby komórek krwi (zmniejszenie liczby leukocytów i (lub) płytek krwi odpowiednio do wartości $< 3000/\mu\text{l}$ lub $< 75\ 000/\mu\text{l}$). Duże zabiegi chirurgiczne w okresie krótszym niż 30 dni od rozpoczęcia leczenia. Zakażenia, w szczególności przebiegające z leukopenią. Szczepienie przeciw żółtej febrze.

Mielosupresja

U pacjentów leczonych bendamustyną chlorowodorową może wystąpić mielosupresja. Jeśli wystąpi mielosupresja wywołana leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu monitorować liczbę leukocytów, płytek krwi, stężenie hemoglobiny i liczbę neutrofilów. Zalecana liczba leukocytów i (lub) płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia wynosi odpowiednio $> 4\ 000/\mu\text{l}$ lub $> 100\ 000/\mu\text{l}$.

Zakażenia

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów przyjmujących bendamustyny chlorowodorek występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym bakteryjne (posocznica, zapalenie płuc), a także zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus*, VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (*Cytomegalovirus*, CMV). Leczenie bendamustyny chlorowodorkiem może powodować przedłużoną limfopenię (< 600/ μ l) oraz zmniejszenie liczby (< 200/ μ l) limfocytów T CD4+ (limfocyty Th) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia. Limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ są bardziej widoczne, gdy bendamustyny chlorowodorek jest podawany z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i (lub) zmniejszoną liczbą limfocytów T CD4+, po leczeniu bendamustyny chlorowodorkiem, są bardziej podatni na zakażenia oportunistyczne. Jeśli u pacjenta występuje mała liczba komórek T CD4+ (< 200/ μ l), należy rozważyć zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. PJP, *Pneumocystis jirovecii pneumonia*). Dlatego podczas leczenia bendamustyny chlorowodorkiem należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ze strony układu oddechowego. Należy pouczyć pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania nowych objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego. W przypadku pojawienia się oznak zakażeń oportunistycznych należy rozważyć przerwanie podawania bendamustyny chlorowodorku.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B)

Zgłaszano reaktywację zakażenia u pacjentów, którzy są nosicielami wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu B po zastosowaniu bendamustyny chlorowodorku, co w niektórych przypadkach powodowało ostrą niewydolność wątroby lub zgon. Przed zastosowaniem bendamustyny chlorowodorku, u pacjentów należy wykonać badanie serologiczne w celu wykrycia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia bendamustyny chlorowodorkiem wykryto u pacjenta zakażenie HBV (w tym czynną postać choroby), należy skonsultować się z hepatologiem i specjalistą w leczeniu zakażenia WZW typu B. Pacjentów, którzy są nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B a konieczne jest zastosowanie u nich leczenia bendamustyny chlorowodorkiem, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zapalenia wątroby przez cały okres leczenia oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii.

Reakcje skórne

Zgłaszano wystąpienie reakcji skórnych, takich jak wysypka, ciężkie reakcje skórne i wysypki pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących bendamustyny chlorowodorek zgłaszano przypadki, wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), niekiedy kończącej się zgonem. Pacjenci powinni być poinformowani przez lekarza prowadzącego o możliwych działaniach niepożądanych. Powinni także zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów. Niektóre reakcje wystąpiły po podaniu bendamustyny chlorowodorku w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, więc określenie dokładnego związku przyczynowo-skutkowego nie było możliwe. Jeśli reakcje skórne wystąpią, mogą postępować i nasilać się podczas dalszego leczenia. Jeśli reakcje skórne nasilią się, leczenie bendamustyny chlorowodorkiem należy wstrzymać lub przerwać. Leczenie należy przerwać w przypadku podejrzenia, że obserwowane ciężkie reakcje skórne mają związek z podawaniem chlorowodorku bendamustyny.

Zaburzenia serca

Podczas leczenia bendamustyny chlorowodorkiem należy ściśle monitorować stężenie potasu we krwi u pacjentów z zaburzeniami pracy serca i stosować suplementację potasu, gdy jego stężenie wynosi poniżej 3,5 mEq/l. Należy wykonać badanie EKG.

Zgłaszano śmiertelne przypadki zawału serca i niewydolności serca podczas leczenia bendamustyny chlorowodorkiem. Pacjentów ze współistniejącą chorobą serca lub przebytymi w przeszłości chorobami serca należy ściśle monitorować.

Nudności, wymioty

Można podawać leki przeciwwymiotne w objawowym leczeniu nudności i wymiotów.

Zespół rozpadu guza

W badaniach klinicznych zgłaszano wystąpienie zespołu rozpadu guza związanego z leczeniem bendamustyny chlorowodorkiem. Początek objawów następuje w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny chlorowodorku i bez odpowiedniego postępowania może prowadzić do ostrej niewydolności nerek i śmierci. Należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych, takich jak odpowiednie nawodnienie i dokładne monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, a w szczególności stężenia potasu i kwasu moczowego oraz zastosowanie związków hipourykiemizujących (allopurynol i rasburykaza). Zgłoszono kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka po jednoczesnym podaniu bendamustyny i allopurynolu.

Anafilaksja

W badaniach klinicznych często występowały reakcje związane z infuzją bendamustyny chlorowodorku. Objawy są zazwyczaj łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. Rzadko występowały ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne. Po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjentów o objawy wskazujące na wystąpienie reakcji związanych z infuzją. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, to w trakcie kolejnych cykli leczenia należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegających wystąpieniu ciężkich reakcji, takich jak podanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i glikokortykosteroidów.

Pacjentom, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości stopnia 3. lub wyższego, zazwyczaj nie podawano ponownie leku.

Antykoncepcja

Bendamustyny chlorowodorek wykazuje działanie teratogenne i mutagenne.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni podejmować prób poczęcia dziecka podczas leczenia oraz w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyny chlorowodorkiem powinni zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności.

Wynacznienie

Podanie pozanaczninowe należy natychmiast przerwać. Należy wycofać igłę po krótkiej aspiracji. Następnie okolice objęte wynacznieniem należy schłodzić. Ramię należy unieść. Nie ma wyraźnych korzyści wynikających z dodatkowego leczenia, takiego jak zastosowanie glikokortykosteroidów.

Wlew dożylny musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

12.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Bendamustine Glenmark jest finansowana ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w przypadku: a) przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane

stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę, b) przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny (MZ 21/06/2021).

12.5 Opis komparatora – MabThera (rytuksymab)

Obecnie w warunkach polskich w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące produkty lecznicze zawierające rytuksymab: Blitzima, MabThera oraz Riximyo. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego MabThera z dnia 25 marca 2021 r. (*ChPL MabThera 2021*).

Tabela 66. Opis komparatora - MabThera (rytuksymab).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/98/067/004
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	25.03.2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
	Kod ATC	L01X C02
	Dostępne preparaty	MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek.

Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.

Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki produktu MabThera. U pacjentów z GPA lub MPA, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do < 10 komórek/ μ l po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/m² i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81%) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B >10 komórek/ μ l w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.

Właściwości farmakokinetyczne

Przewlekła białaczka limfocytowa

Produkt MabThera podawano w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w kolejnych 5 cyklach, w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem u chorych na PBL. Średnie C_{max} (N=15) wynosiło 408 μ g/ml (zakres: 97-764 μ g/ml) po piątym podaniu w dawce 500 mg/m², a mediana czasu połowicznej eliminacji wynosiła 32 dni (zakres: 14 do 62 dni).

Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

Chłoniaki niezziarnicze (NHL)

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

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

Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

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

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).

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

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

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

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

Pęcherzyca zwykła

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

Premedykacja i leki profilaktyczne

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

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

U pacjentów z PBL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu urykostatyków na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z PBL, u których liczba limfocytów wynosi $> 25 \times 10^9/L$ powinni

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

Dzieci i młodzież

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

Dawkowanie

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

Zmiana dawkowania w trakcie leczenia

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

Przewlekła białaczka limfocytowa

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Metoda podania

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

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

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

Pierwsze podanie

Przeciwwskazania

Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.

Kolejne podania

Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową wlewu dożylnego 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min. do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne, ciężkie zakażenia. Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną.

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem MabThera.

W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa*Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku*

Stosowanie produktu MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej. Nie są one związane z drogą podania i występują podczas leczenia obiema postaciami produktu.

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

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

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

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

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

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

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

Zaburzenia ze strony serca

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

Toksyczność hematologiczna

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

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

Zakażenia

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

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

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

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

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki zawierające żywe wirusy nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu dorośli pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali produkt MabThera w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16% w porównaniu do 81%) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. *Keyhole*

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p><i>Limpet Haemocyanin</i>) (4% w porównaniu do 76% biorąc pod uwagę > 2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.</p> <p>Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem MabThera.</p>
	<p><i>Reakcje skórne</i></p> <p>Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem MabThera, leczenie produktem MabThera powinno być na stałe przerwane.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3 roku życia.</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera 2,3 mmol (lub 52,6 mg) sodu w fiolce 10 ml oraz 11,5 mmol (lub 263,2 mg) sodu w fiolce 50 ml, co stanowi 2,6% (dla fiolki 10 ml) i 13,2% (dla fiolki 50 ml) zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.</p> <p>Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p>

12.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy MabThera jest finansowany ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (MZ 21/06/2021).

12.6 Opis komparatora – Fludara Oral (fludarabina)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Fludara Oral z dnia 9 kwietnia 2021 r. (*ChPL Fludara Oral 2021*).

Tabela 67. Opis komparatora - Fludara Oral (fludarabina).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Genzyme Europe B.V. Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	11833
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.03.2014
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	02/2021
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; Antymetabolity; Analogi puryn; Fludarabina
	Kod ATC	L01BB05
	Dostępne preparaty	FludaraOral, 10 mg, tabletki powlekane
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Produkt Fludara Oral zawiera fosforan fludarabiny, fluorowany analog nukleotydowy widarabiny, produktu leczniczego o działaniu przeciwwirusowym – 9-beta-D-arabinofuranozyloadenina (ara-A). Jest ona częściowo oporna na deaminację przez deaminazę adenozynową. Fosforan fludarabiny jest szybko defosforylowany do 2F-ara-A, który jest pobierany przez komórki organizmu i następnie fosforylowany wewnątrzkomórkowo przez kinazę deoksytydynową do aktywnego trifosforanu, 2F-ara-ATP. Metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydową, polimerazę α , δ i ϵ DNA. Prymaza DNA i ligaza DNA hamują tym samym syntezę DNA. Ponadto następuje częściowe zahamowanie polimerazy II RNA i w konsekwencji zmniejszenie syntezy białek.

Pomimo, że niektóre z aspektów mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie są dotychczas znane, uznaje się, że wpływając na syntezę DNA, RNA i białek, hamuje on wzrost komórek, przy czym dominującym czynnikiem jest hamowanie syntezy DNA. Dodatkowo, w badaniach *in vitro* w limfocytach w przewlekłej białaczce limfocytowej typu B-komórkowego (CLL) po ekspozycji na 2F-ara-A, stwierdzono charakterystyczną dla apoptozy rozległą fragmentację DNA i śmierć komórki.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka fludarabiny (2F-ara-A) w osoczu i w moczu

Farmakokinetykę fludarabiny (2F-ara-A) badano po dożylnym podaniu związku w formie szybkiego wstrzyknięcia w bolusie, krótkiej infuzji jak również po ciągłym wlewie oraz po podaniu doustnym.

Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy farmakokinetyką 2F-ara-A a skutecznością leczenia chorych na raka. Natomiast występowanie neutropenii i zmian hematokrytu wskazuje na zależny od dawki toksyczny wpływ fosforanu fludarabiny, hamujący hematopoezę.

Dystrybucja i metabolizm

2F-ara-AMP jest rozpuszczalnym w wodzie prekursorem fludarabiny (2F-ara-A), który w organizmie ulega szybkiej i ilościowej defosforylacji do nukleozydu fludarabiny (2F-ara-A). Inny metabolit, 2F-ara-hipoksantyna, będąca głównym metabolitem u psów, w organizmie człowieka występuje tylko w niewielkiej ilości.

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową po podaniu 25 mg/m² pc. 2F-ara-AMPw jednorazowej, trwającej 30 minut infuzji, uzyskano po zakończeniu infuzji średnie maksymalne stężenie w osoczu krwi - 3,5-3,7 μM. Po podaniu 5. dawki, kolejne stężenia 2F-ara-A wskazywały na umiarkowaną kumulację związku, ze średnim stężeniem maksymalnym 4,4-4,8 μM pod koniec infuzji. Podczas pięciodniowego schematu leczenia, stężenie 2F-ara-A w osoczu wzrosło dwukrotnie. Można wykluczyć, że 2F-ara-A kumuluje się w czasie kilku cykli leczenia. Po osiągnięciu maksimum stężenia zmniejszały się w 3 fazach z początkowym okresem półtrwania wynoszącym około 5 minut, pośrednim okresem półtrwania wynoszącym 1-2 godzin oraz końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 20 godzin.

Porównano parametry farmakokinetyczne 2F-ara-A uzyskane z różnych badań – całkowity średni klirens osoczowy (Cl), wynoszący 79 ml/min/m² pc. (2,2 ml/min/kg) oraz średnią objętość dystrybucji (V_{ss}) wynoszącą 83 l/m² (2,4 l/kg). Dane wykazywały dużą zmienność osobniczą. Po dożylnym podaniu fosforanu fludarabiny stężenia 2F-ara-A w osoczu oraz pola powierzchni pod krzywą wykresu stężenia w osoczu względem czasu zwiększały się liniowo wraz z wielkością dawki. Okresy półtrwania, klirens osoczowy oraz objętości dystrybucji pozostały stałe niezależnie od dawki, co wskazuje na charakterystykę liniową.

Po podaniu doustnym fosforanu fludarabiny, stężenie 2F-ara-A w osoczu osiąga maksimum w czasie 1-2 godzin po podaniu. Stanowi to około 20-30% stężenia 2F-ara-A po podaniu dożylnym, oznaczonego pod koniec infuzji. Po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej, dostępność układowa 2F-ara-A wynosiła około 50-65% i była podobna do dostępności układowej uzyskanej po doustnym podaniu roztworu lub tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Po doustnym podaniu 2F-ara-AMP jednocześnie z pożywieniem obserwowano nieznaczne zwiększenie (< 10%) dostępności układowej (AUC), niewielkie zmniejszenie i opóźnione wystąpienie maksymalnego stężenia (C_{max}) 2F-ara-A w osoczu; końcowe okresy półtrwania nie uległy zmianie.

Eliminacja

Wskazanie

Nukleozyd fludarabiny 2F-ara-A wydalany jest głównie przez nerki. Od 40% do 60% dożylnie podanej dawki wydalane jest w moczu. Badania przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych z zastosowaniem znakowanego izotopem wodoru 3H-2F-ara-AMP wykazały, iż całkowita ilość znakowanego związku wydalana się w moczu.

Sytuacje szczególne

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek całkowity klirens związku jest mniejszy, co wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. Badania w warunkach *in vitro* z użyciem białek osocza ludzkiego nie wykazały wyraźnej tendencji do wiązania 2F-ara-A z białkami.

Wewnątrzkomórkowa farmakokinetyka trifosforanu fludarabiny

2F-ara-A jest aktywnie transportowana do komórek białaczkowych, gdzie ulega ponownej fosforylacji do monofosforanu a następnie do di- i trifosforanu. Trifosforan 2F-ara-ATP jest głównym wewnątrzkomórkowym metabolitem fludarabiny i jedynym metabolitem o potwierdzonym działaniu cytotoksycznym. Maksymalne stężenia 2F-ara-ATP w białaczkowych limfocytach u pacjentów z CLL obserwowano średnio po 4 godzinach; charakteryzowało się ono znaczną zmiennością – średnie maksymalne stężenie wynosiło około 20 μM . Stężenia 2F-ara-ATP w komórkach białaczkowych były zawsze znacznie większe niż maksymalne stężenia 2F-ara-ATP w osoczu, co wskazuje na kumulację tej substancji w miejscach docelowych. Inkubacja limfocytów białaczkowych w warunkach *in vitro* wykazała istnienie liniowego związku pomiędzy zewnątrzkomórkową ekspozycją na 2F-ara-A (pochodna stężenia 2F-ara-A oraz czasu trwania inkubacji) a zwiększeniem stężenia 2F-ara-ATP w środowisku wewnątrzkomórkowym. Eliminacja 2F-ara-ATP z komórek docelowych wykazywała średnie wartości okresu półtrwania 15 i 23 godziny.

Produkt Fludara Oral jest wskazany w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.

Dorośli

Zalecana dawka fosforanu fludarabiny wynosi 40 mg/m² powierzchni ciała. Przyjmuje się ją doustnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni, w cyklach co 28 dni. Ta dawka jest 1,6 razy większa od zalecanej dawki fosforanu fludarabiny podawanej dożylnie (25 mg/m² pc./dobę).

Tabela poniżej umożliwia obliczenie ilości tabletek produktu Fludara Oral w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta.

Tabela 68. Dawkowanie produktu Fludara Oral w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta.

Powierzchnia ciała pacjenta (m ²)	Całkowita dawka leku (mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta (w zaokrągleniu do liczb całkowitych)	Ilość tabletek na dobę (całkowita dawka dobową)
0,75-0,88	30-35	3 (30mg)
0,89-1,13	36-45	4 (40mg)
1,14-1,38	46-55	5 (50 mg)
1,39-1,63	56-65	6 (60 mg)

Dawkowanie i sposób podawania

1,64-1,88	66-75	7 (70 mg)
1,89-2,13	76-85	8 (80 mg)
2,14-2,38	86-95	9 (90 mg)
2,39-2,50	96-100	10 (100 mg)

Tabletki produktu Fludara Oral można przyjmować na czczo lub w czasie posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich żuć ani łamać.

Czas trwania leczenia zależy od uzyskanej odpowiedzi oraz tolerancji leku. Produkt Fludara Oral należy przyjmować do czasu osiągnięcia najlepszej odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa remisja, zwykle 6 cykli) a następnie odstawić.

Pacjentów leczonych produktem Fludara Oral należy dokładnie obserwować w kierunku wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub objawów toksyczności. W przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej indywidualną dawkę leku należy dostosować.

Nie zaleca się dostosowania dawki w pierwszym cyklu leczenia (rozpoczęcie terapii produktem Fludara Oral) z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Jeżeli na początku kolejnego cyklu leczenia liczba krwinek jest zbyt mała by zastosować zalecane dawkowanie i wystąpienie mielosupresji ma związek z zastosowaniem produktu, to planowany cykl leczenia należy odłożyć do czasu, gdy liczba granulocytów osiągnie wartość powyżej $1,0 \times 10^9/l$ a liczba płytek krwi powyżej $100 \times 10^9/l$. Cykl leczenia należy odłożyć maksymalnie na 2 tygodnie. Jeżeli mimo zastosowanej przerwy liczba granulocytów i płytek krwi nie powróci do podanych wartości, należy zredukować dawkę zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 69. Zalecane zredukowane dawki fludarabiny dla obniżonej liczby granulocytów i płytek krwi.

Granulocyty [$10^9/l$]	Płytki [$10^9/l$]	Dawka fosforanu fludarabiny
0,5-1,0	50-100	30mg/m ² pc./dobę
< 0,5	< 50	20 mg/m ² pc./dobę

Dawkowania nie należy zmniejszać jeżeli trombocytopenia jest wynikiem choroby.

Jeżeli po dwóch cyklach leczenia u pacjenta nie obserwuje się odpowiedzi na terapię ani toksyczności hematologicznej bądź toksyczność ta występuje w niewielkim stopniu, należy rozważyć zwiększenie dawki fosforanu fludarabiny w następnych cyklach leczenia.

Szczególne populacje pacjentów

- Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Pacjentom z zaburzeniami czynności nerek należy indywidualnie dostosować dawkę produktu. Jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30-70 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50% oraz koniecznie wykonać dokładne badania hematologiczne w celu oceny działania toksycznego. Stosowanie produktu Fludara Oral jest przeciwwskazane w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min.

Przeciwwskazania

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Fludara Oral u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów produkt należy stosować ostrożnie i tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem wynikającym z podania produktu.

- Dzieci

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fludara Oral u dzieci w wieku do 18 lat ponieważ dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w tej grupie.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Fludara Oral u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania leku w tej grupie pacjentów.

U pacjentów powyżej 70 lat należy kontrolować klirens kreatyniny. Jeżeli wynosi on 30-70 ml/min, dawkę leku należy zmniejszyć o 50% oraz ściśle kontrolować hematologiczny obraz krwi w celu oceny działania toksycznego

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Zaburzenia czynności nerek z klirensem kreatyniny < 30 ml/min. Niewyrównana niedokrwistość hemolityczna. Laktacja.

Mielosupresja

U pacjentów leczonych produktem Fludara obserwowano ciężkie zahamowanie czynności szpiku, w wyniku którego dochodziło zwłaszcza do niedokrwistości, trombocytopenii i neutropenii. W badaniu I fazy po dożylnym podaniu dorosłym pacjentom z guzami litymi, średni czas osiągnięcia nadirów wyników badań laboratoryjnych, wynosił 13 dni (zakres 3-25 dni) dla granulocytów i 16 dni (zakres 2-32 dni) dla płytek krwi. U większości pacjentów pogorszenie hematologicznego obrazu krwi związane było z przebiegiem choroby lub nastąpiło w wyniku wcześniejszego leczenia hamującego czynność szpiku kostnego.

Obserwowano kumulację działania hamującego czynność szpiku kostnego. Podczas gdy zahamowanie czynności szpiku spowodowane chemioterapią często jest odwracalne, stosowanie fosforanu fludarabiny wymaga dokładnego kontrolowania obrazu krwi.

Fosforan fludarabiny jest silnym środkiem przeciwnowotworowym o potencjalnie ciężkich, toksycznych działaniach niepożądanych. Pacjenci poddawani leczeniu powinni być dokładnie obserwowani pod kątem wystąpienia hematologicznych i niehematologicznych objawów przedmiotowych toksyczności. W celu wykrycia rozwoju niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii zaleca się okresową ocenę morfologii krwi obwodowej.

U dorosłych pacjentów zaobserwowano kilka przypadków hipoplazji lub aplazji szpiku kostnego trzech linii komórek macierzystych, prowadzących do pancytopenii, która w niektórych przypadkach kończyła się śmiercią. W opisanych przypadkach czas trwania istotnej klinicznie cytopenii wahał się od około 2 miesięcy do około 1 roku. Objawy te występowały zarówno u wcześniej leczonych jak i nieleczonych pacjentów.

Podobnie jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, należy zachować ostrożność z fosforanem fludarabiny w przypadku pobierania kolejnych próbek hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego.

Progresja choroby

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego zwykle dochodzi do progresji choroby lub jej przekształcenia (np. w zespół Richtera).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia autoimmunologiczne

Niezależnie od przebytych procesów autoimmunologicznych lub wyniku testu Coombsa, w czasie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Fludara Oral, donoszono o występowaniu zagrażających życiu, a czasem prowadzących do zgonu zjawisk autoimmunologicznych. U większości pacjentów, u których wystąpiła polekowa niedokrwistość hemolityczna, nastąpił nawrót procesów hemolizy po ponownej ekspozycji na produkt Fludara Oral. Pacjenci leczeni produktem Fludara Oral, powinni być dokładnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych hemolizy.

W przypadku wystąpienia hemolizy zaleca się odstawienie produktu Fludara Oral. Najczęściej stosowanym leczeniem autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej jest transfuzja krwi (napromienionej, patrz niżej) i podawanie preparatów zawierających adrenokortykosteroidy.

Neurotoksyczność

Wpływ długotrwałego stosowania produktu Fludara Oral na ośrodkowy układ nerwowy nie jest znany. Jednakże w niektórych badaniach pacjenci tolerowali zalecane dawki przez stosunkowo długi czas leczenia (do 26 cykli terapeutycznych). Należy ściśle obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia neurologicznych objawów przedmiotowych.

U pacjentów z ostrą białaczką, którym w celu doboru odpowiedniej dawki podawano dożylnie duże dawki produktu Fludara, stwierdzano poważne zaburzenia neurologiczne, między innymi utratę wzroku, śpiączkę i zgon. Objawy podmiotowe występowały w ciągu 21 do 60 dni od podania ostatniej dawki. Te ciężkie objawy toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego wystąpiły u 36% pacjentów leczonych dożylnie dawkami około czterokrotnie większymi (96 mg/m² pc. na dobę przez 5 do 7 dni) od dawki zalecanej. U pacjentów, którym podawano dawki zalecane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, objawy ciężkiej toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego występowały rzadko (śpiączka, drgawki, pobudzenie) lub niezbyt często (splątanie).

Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, wynika, że działanie neurotoksyczne występowało wcześniej lub później niż w badaniach klinicznych.

Podawanie Fludara Oral może wiązać się z wystąpieniem leukoencefalopatii (LE), ostrej toksycznej leukoencefalopatii (ATL) lub zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Powyższe mogą wystąpić:

- przy stosowaniu zalecanej dawki
 - gdy produkt leczniczy Fludara stosowano po lub w kombinacji z lekami związanymi z występowaniem LE, ATL, RPLS;
 - gdy produkt leczniczy Fludara podawano pacjentom z innymi czynnikami ryzyka takimi jak napromieniowanie czaszki lub całego ciała, transplantacja komórek krwiotwórczych, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, zaburzenia czynności nerek lub wątroby;
- przy stosowaniu dawek większych niż zalecane.

Objawy LE, ATL lub RPLS mogą być następujące: ból głowy, nudności i wymioty, drgawki, zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku, zaburzenia aparatu widzenia i ogniskowych deficytów neurologicznych. Dodatkowo mogą pojawić się: zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie wewnątrzgałkowe nerwu wzrokowego, dezorientacja, senność, pobudzenie, parapareza i (lub) niedowład czterokończynowy, spastyczność mięśni i nietrzymanie moczu.

LE / ATL / RPLS mogą być nieodwracalne, zagrażające życiu lub prowadzące do śmierci.

Ilekróć pojawią się podejrzenia o wystąpienie LE, ATL lub RPLS, należy przerwać leczenie fludarabiną. Pacjenci powinni zostać poddani monitorowaniu pracy mózgu, najlepiej obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Jeśli badania potwierdzą diagnozę, należy definitywnie zaprzestać stosowania leczenia fludarabiną.

Zespół lizy guza

U pacjentów z dużą masą guza obserwowano zespół lizy guza. Ponieważ produkt Fludara Oral może wywołać reakcję lizy już w pierwszym tygodniu leczenia, u pacjentów zagrożonych tym powikłaniem należy zachować ostrożność.

Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

Po transfuzji krwi nienapromienionej u pacjentów leczonych produktem Fludara Oral, obserwowano poprzetoczeniową chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (reakcja spowodowana przetoczeniem, immunokompetentnych limfocytów w stosunku do gospodarza). W wyniku tej choroby bardzo często dochodziło do zgonu. Dlatego, aby zminimalizować ryzyko poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, pacjenci, u których wymagana jest transfuzja krwi lub poddawani są transfuzji, lub którzy leczeni są produktem Fludara Oral, powinni otrzymywać tylko napromienioną krew.

Rak skóry

U niektórych pacjentów w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Fludara Oral, występowało pogorszenie lub nawrót wcześniej występujących zmian nowotworowych skóry, jak również zgłaszano nowe zachorowania na raka skóry.

Zły stan ogólny

Przed podaniem produktu Fludara Oral pacjentom w ogólnie złym stanie zdrowia, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem i zachować ostrożność w czasie stosowania leku. Dotyczy to w szczególności pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku kostnego (trombocytopenia, niedokrwistość, i (lub) granulocytopenia), zaburzeniami odporności lub przebyłym zakażeniem oportunistycznym. Należy rozważyć leczenie profilaktyczne u pacjentów zagrożonych rozwinięciem zakażeń oportunistycznych.

Zaburzenia czynności nerek

Całkowity klirens 2-fluoro-ara-adeniny (2F-ara-A) – głównego metabolitu w osoczu – jest zgodny z klirensem kreatyniny, co świadczy o tym, że podstawowe znaczenie dla eliminacji związku z organizmu ma wydalanie przez nerki. U pacjentów z pogorszeniem czynności nerek wykazano zwiększenie całkowitej ekspozycji organizmu (AUC 2F-ara-A). Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min).

Produkt Fludara Oral należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (klirens kreatyniny wynosi pomiędzy 30 a 70 ml/min) należy zredukować dawkę fludarabiny do 50% i dokładnie monitorować stan pacjenta. Leczenie produktem Fludara Oral jest przeciwwskazane w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Fludara Oral u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75lat), ze względu na istnienie ograniczonych danych, dotyczących podawania produktu Fludara Oral tej grupie pacjentów.

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych przed rozpoczęciem leczenia należy zmierzyć klirens kreatyniny.

Ciąża

Produktu Fludara Oralnie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (np. w sytuacji zagrożenia życia, gdy brak jest dostępnego bezpieczniejszego leczenia alternatywnego bez pogorszenia korzyści terapeutycznych, a leczenia nie można uniknąć). Produkt leczniczy może być szkodliwy dla płodu. Lekarze mogą rozważyć stosowanie produktu Fludara Oral wyłącznie wówczas, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko względem płodu.

Podczas leczenia produktem Fludara Oral kobiety powinny unikać zajścia w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku względem płodu.

Antykoncepcja

W trakcie leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie należy rozpoczynać karmienia piersią podczas leczenia produktem Fludara Oral. Kobiety karmiące powinny przerwać karmienie piersią.

Szczepienia

W trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia produktem Fludara Oral należy unikać szczepień szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje.

Możliwości terapeutyczne po wcześniejszym leczeniu produktem Fludara Oral

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie produktem Fludara Oral należy unikać leczenia naprzemiennego i stosowania chlorambucylu, ponieważ u większości pacjentów z opornością na fludarabinę zastosowanie chlorambucylu będzie również nieskuteczne.

Laktoza

Każda tabletkowa powlekana produktu Fludara Oral 10 mg zawiera 74,75 mg laktozy jednowodnej. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Tabletki powlekane produktu Fludara Oral 10 mg zawierają sód. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za wolny od sodu.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Produkt Fludara Oral powinien być stosowany pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowych.

12.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Fludara Oral jest finansowany ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (MZ 21/06/2021).

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

12.7 Opis komparatora – Endoxan (cyklofosfamid)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 kwietnia 2016 r. (*ChPL Endoxan 2016*).

Tabela 70. Opis komparatora - Endoxan (cyklofosfamid).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	R/2408, R/2409, R/2410
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	01.09.1993/14.06.1999/12.12.2008/18.12.2013
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	28.03.2016
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki; leki alkilujące; analogi iperytu azotowego
	Kod ATC	L 01 AA 01
	Dostępne preparaty	ENDOXAN, 50mg, tabletki drażowane ENDOXAN, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań ENDOXAN, 1g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny <i>in vitro</i> i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego. Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące.

Wskazanie

Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.

Właściwości farmakokinetyczne

Cyklofosfamid jest prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. U człowieka, po pojedynczym podaniu dożylnym znakowanego cyklofosfamidu, występuje w ciągu 24 godzin znaczne zmniejszenie stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w surowicy, a wykrywalne stężenia leku utrzymują się w surowicy do 72 godzin.

Lek jest nieaktywny *in vitro* i ulega przemianie do postaci aktywnej *in vivo*.

Średni okres półtrwania cyklofosfamidu w surowicy wynosi 7 godzin u dorosłych oraz 4 godziny u dzieci.

Cyklofosfamid i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Stężenie leku we krwi po podaniu dożylnym i doustnym są biorównoważne.

Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:

Białaczki

Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.

Chłoniaki złośliwe

- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi.

Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów:

- rak jajnika,
- rak piersi,
- drobnokomórkowy rak płuc,
- neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),
- mięsak Ewinga,
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,
- kostniakomięsak,
- ziarniniak Wegenera.

Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.

Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:

- ciężka anemia aplastyczna,
- ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna,
- przewlekła białaczka szpikowa.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. <p>Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p><i>Pacjenci z zaburzeniami wątroby</i></p> <p>Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywnością cyklofosfamidu. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosfamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na zastosowaną dawkę produktu leczniczego.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów.</p> <p>Cyklofosfamid i jego metabolity podlegają dializie, chociaż mogą występować różnice w oczyszczaniu zależnie od użytego systemu do dializy. U pacjentów wymagających dializy należy rozważyć zapewnienie stałych odstępów pomiędzy podawaniem cyklofosfamidu i dializą.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku, podczas monitorowania działań toksycznych i dostosowania dawki należy uwzględnić częstsze w tej populacji zaburzenia czynności wątroby, nerek, serca lub innych narządów oraz jednocześnie występujące choroby i inne stosowane leki.</p> <p>Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku; ▪ obturacją odpływu moczu.
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Czynniki ryzyka wystąpienia efektów toksycznych cyklofosfamidu i ich następstw podane poniżej i w innych punktach mogą stanowić przeciwwskazania, jeśli cyklofosfamid nie jest stosowany w leczeniu stanu zagrażającego życiu. W takich przypadkach konieczna jest indywidualna ocena ryzyka i spodziewanych korzyści.</p> <p>OSTRZEŻENIA</p> <p><u>Mielosupresja, immunosupresja, zakażenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie cyklofosfamidem może wywoływać mielosupresję i znaczące zahamowanie odpowiedzi immunologicznej. ▪ Mielosupresja wywołana przez cyklofosfamid może powodować leukopenię, neutropenię, trombocytopenię (związaną ze zwiększonym ryzykiem krwotoków) i anemię.

- Ciężka immunosupresja prowadziła do ciężkich zakażeń, czasem prowadzących do zgonu. Zgłaszano także występowanie sepsy i wstrząsu septycznego. Do zakażeń zgłaszanych w związku ze stosowaniem cyklofosfamidu należą zapalenia płuc, a także zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe, pierwotniakowe i pasożytnicze.
- Zakażenia utajone mogą być reaktywowane. Ponowne uaktywnienie zakażeń zgłaszano dla różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych, pierwotniakowych i pasożytniczych.
- W przypadku zakażeń należy wdrożyć odpowiednie leczenie.
- W niektórych przypadkach neutropenii może być wskazana profilaktyka przeciw drobnoustrojom według oceny lekarza prowadzącego.
- W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej konieczne jest podawanie antybiotyków i (lub) leków przeciugrzybiczych.
- Cyklofosfamid należy stosować ze szczególną ostrożnością, jeśli w ogóle, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku kostnego i u pacjentów z ciężką immunosupresją.
- O ile nie jest to bezwzględnie konieczne, cyklofosfamidu nie należy stosować u pacjentów z liczbą leukocytów mniejszą niż 2 500 komórek/mikrolitr (komórek/mm³) i (lub) liczbą płytek krwi mniejszą niż 50 000 komórek/mikrolitr (komórek/mm³).
- U pacjentów, u których występuje lub rozwija się ciężkie zakażenie, leczenie cyklofosfamidem może nie być wskazane, powinno być przerwane lub należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego.
- Ogólnie, zmniejszenie liczby krwinek we krwi obwodowej i liczby trombocytów oraz czas potrzebny na powrót tych parametrów do wartości prawidłowych mogą się zwiększać wraz ze zwiększeniem dawki cyklofosfamidu.
- Najmniejsza liczba leukocytów i trombocytów występuje zwykle w 1 i 2 tygodniu leczenia. Szpik kostny względnie szybko odzyskuje prawidłową czynność i ilości krwinek we krwi obwodowej ulegają normalizacji zwykle po około 20 dniach.
- Należy spodziewać się znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego szczególnie u pacjentów, leczonych wcześniej i (lub) otrzymujących równocześnie chemioterapię i (lub) radioterapię.
- W trakcie leczenia u wszystkich pacjentów wskazane jest ściśle monitorowanie parametrów hematologicznych krwi
 - Kontrolę liczby leukocytów należy przeprowadzać przed każdym podaniem leku oraz regularnie w trakcie leczenia (w odstępach co 5 do 7 dni w początkowym okresie leczenia i co 2 dni, jeśli liczba krwinek spadnie poniżej 3 000 komórek/mikrolitr (komórek/mm³). Przed każdym podaniem leku i w odpowiednich odstępach po podaniu należy oznaczać liczbę płytek krwi i wartości hemoglobiny.

Toksyczne działanie na nerki i drogi moczowe

- Podczas leczenia cyklofosfamidem występowało krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów i hematuria. Może rozwinąć się owrzodzenie/martwica, zwłóknienie/zwężenie i wtórna zmiana nowotworowa pęcherza.
- Działanie toksyczne na układ moczowy może być podstawą do przerwania leczenia.
- W przypadku zwłóknienia, krwawień lub powstania wtórnej zmiany nowotworowej konieczne może być usunięcie pęcherza (cystektomia).
- Zgłaszano przypadki toksycznego działania na układ moczowy prowadzące do śmierci.
- Działanie toksyczne na układ moczowy może wystąpić przy krótkotrwałym lub długotrwałym stosowaniu cyklofosfamidu. Zgłaszano krwotoczne zapalenie pęcherza po pojedynczych dawkach cyklofosfamidu.

- Wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia lub leczenie busulfanem może zwiększyć ryzyko krwotocznego zapalenia pęcherza indukowanego cyklofosfamidem.
- Zapalenie pęcherza jest zwykle początkowo niebakteryjne. Wtórnie może wystąpić zakażenie bakteryjne.
- Przed rozpoczęciem leczenia, konieczne jest wykluczenie lub korekta niedrożności dróg moczowych.
- Należy regularnie wykonywać badanie osadu moczu na obecność erytrocytów i innych oznak toksycznego działania na układ moczowy i nerki.
- Cyklofosamid należy stosować ostrożnie, jeśli w ogóle, u pacjentów z czynnym zakażeniem dróg moczowych. Odpowiednie leczenie mesną i (lub) duże nawodnienie w celu wymuszenia diurezy może znacznie zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania na pęcherz moczowy. Ważne jest zapewnienie, żeby pacjent opróżniał pęcherz w regularnych odstępach.
- Krwiomocz ustępuje zwykle w ciągu kilku dni po zaprzestaniu leczenia cyklofosfamidem, ale może się utrzymywać dłużej.
- W przypadkach ciężkiego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego zazwyczaj zachodzi konieczność przerwania leczenia cyklofosfamidem.
- Działanie cyklofosfamidu związane jest z nefrotoksycznością, w tym z martwicą kanalików nerkowych.
- W związku z podawaniem cyklofosfamidu zgłaszano występowanie hiponatremii powiązanej ze zwiększoną całkowitą objętością wody w organizmie, ostrego zatrucia wodnego oraz zespołu przypominającego SIADH (zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego). Zgłaszano przypadki ze skutkiem śmiertelnym.

Kardiotoksyczność, stosowanie u pacjentów z chorobami serca

- W trakcie leczenia cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, którym może towarzyszyć znaczący wysięk z osierdzia z tamponadą serca i które prowadziły do ciężkiej zastoinowej niewydolności serca, czasem prowadzącej do śmierci.
- Badanie histopatologiczne wykazało przede wszystkim krwotoczne zapalenie mięśnia sercowego. Obecność krwi w osierdziu stwierdzano wtórnie do krwotocznego zapalenia mięśnia sercowego i martwicy mięśnia sercowego.
- Zgłaszano ostre działania kardiotoksyczne przy pojedynczej dawce cyklofosfamidu poniżej 20 mg/kg.
- U pacjentów poddanych schematom leczenia, w skład których wchodził cyklofosamid, zgłaszano występowanie arytmii nadkomorowych (włączając migotanie i trzepotanie przedsionków), jak i arytmii komorowych (włączając znaczne wydłużenie QT związane z częstoskurczem komorowym), w połączeniu lub bez innych objawów kardiotoksyczności. Ryzyko wystąpienia toksycznego działania cyklofosfamidu na serce może ulec zwiększeniu na przykład w następstwie podania wysokich dawek cyklofosfamidu, u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów, u których wcześniej zastosowano radioterapię okolicy serca i (lub) u pacjentów uprzednio lub równocześnie leczonych innymi substancjami kardiotoksycznymi.
- Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności i u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca.

Działanie toksyczne na płuca

- W trakcie i po leczeniu cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. Zgłaszano także występowanie choroby we-nookluzyjnej płuc i inne przejawy toksycznego działania na płuca. Zgłoszono działanie toksyczne na płuca prowadzące do niewydolności oddechowej.

- Chociaż częstość występowania działań toksycznych na płuca, towarzyszących leczeniu cyklofosfamidem, jest niska, rokowania dla pacjentów, u których one wystąpią są złe.
- Opóźnione wystąpienie objawów zapalenia płuc (ponad 6 miesięcy od początku leczenia cyklofosfamidem) wydaje się być związane ze szczególnie dużą śmiertelnością. Zapalenie płuc może rozwinąć się nawet w odstępie lat po leczeniu cyklofosfamidem.
- Ostre działanie toksyczne na płuca zgłoszono po podaniu pojedynczej dawki cyklofosfamidu.

Wtórne nowotwory

- Tak jak w przypadku wszystkich terapii cytotoksycznych, leczenie cyklofosfamidem powoduje ryzyko powstania w odległym czasie wtórnych nowotworów i zmian je poprzedzających.
- Zwiększone jest ryzyko raka dróg moczowych, jak również ryzyko mielodysplastycznych zmian, częściowo przechodzących w ostre białaczki. Do innych nowotworów zgłaszanych po zastosowaniu cyklofosfamidu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym należą chłoniak, rak tarczycy i mięsaki.
- W niektórych przypadkach wtórne zmiany nowotworowe rozwinęły się kilka lat po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Obecność nowotworu stwierdzano także po ekspozycji w okresie życia płodowego.
- Ryzyko wystąpienia raka pęcherza można znacznie zmniejszyć poprzez zapobieganie krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego.

Choroba wenookluzyjna wątroby

- U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid zgłaszano chorobę wenookluzyjną wątroby (VOLD).
- Schemat terapeutyczny prowadzący do cytoredukcji (mieloablacji) w okresie przygotowawczym do przeszczepu szpiku kostnego, w skład którego wchodzi cyklofosfamid w połączeniu z napromieniowaniem całego ciała, busulfan lub inne środki, zidentyfikowano jako główny czynnik ryzyka wystąpienia VOLD. Po terapii cytoredukcyjnej, objawy kliniczne zazwyczaj rozwijają się od 1 do 2 tygodni po przeszczepie i charakteryzują się gwałtownym przyrostem masy ciała, bolesnym powiększeniem wątroby, wodobrzuszem i hiperbilirubinemią /żółtaczką.
- Tym niemniej, wykazano, że VOLD może rozwijać się stopniowo u pacjentów otrzymujących przez długi okres małe immunosupresyjne dawki cyklofosfamidu.
- Jako powikłanie VOLD może rozwinąć się zespół wątrobowo-nerkowy i niewydolność wielonarządowa. Zgłoszono przypadek śmiertelny w następstwie VOLD związanej z przyjmowaniem cyklofosfamidu.
- Do czynników ryzyka predysponujących pacjenta do rozwoju VOLD przy terapii cytoredukcyjnej dużymi dawkami należą:
 - istniejące wcześniej zaburzenia czynności wątroby,
 - uprzednia radioterapia brzucha oraz
 - obniżony stan sprawności pacjenta.

Genotoksyczność

- Cyklofosfamid wykazuje działanie genotoksyczne i mutagenne, zarówno w komórkach somatycznych jak i w męskich i żeńskich komórkach rozrodczych. Dlatego też w trakcie leczenia cyklofosfamidem kobiety nie powinny zachodzić w ciążę, a mężczyźni nie powinni płodzić dzieci.
- Mężczyźni nie powinni płodzić dzieci przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

▪ Dane z doświadczeń na zwierzętach wskazują, że ekspozycja oocytów w okresie rozwoju pęcherzyków może spowodować zmniejszenie częstości implantacji i żywych ciąży oraz zwiększone ryzyko uszkodzeń płodu. Efekt ten należy wziąć pod uwagę w przypadku 5planowania zapłodnienia lub zajścia w ciążę po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Dokładny czas rozwoju pęcherzyków u ludzi nie jest znany, ale może wynosić ponad 12 miesięcy.

▪ Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni w tym okresie stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Wpływ na płodność

▪ Cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność u obu płci.

▪ Rozwój bezpłodności wydaje się zależeć od dawki cyklofosfamidu, czasu trwania terapii i stanu czynnościowego gonad w okresie leczenia.

▪ U niektórych pacjentów bezpłodność wywołana cyklofosfamidem może być nieodwracalna.

Kobiety

▪ U znaczącego odsetka kobiet leczonych cyklofosfamidem dochodzi do braku miesiączki, przejściowego lub trwałego, powiązanego ze zmniejszonym wydzielaniem estrogenu i zwiększonym wydzielaniem gonadotropin.

▪ U starszych kobiet, w szczególności, zanik miesiączki może być trwały.

▪ W związku z leczeniem cyklofosfamidem zgłaszano także skąpe miesiączki.

▪ Dziewczęta leczone cyklofosfamidem w okresie dojrzewania płciowego zazwyczaj rozwijają prawidłowo drugorzędowe cechy płciowe i mają regularne miesiączki.

▪ Dziewczęta leczone cyklofosfamidem w okresie dojrzewania płciowego mogły następnie zachodzić w ciążę.

▪ Dziewczęta leczone cyklofosfamidem, u których po zakończeniu leczenia czynność jajników pozostała bez zmian, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka przedwczesnego wystąpienia menopauzy (zanik miesiączek przed ukończeniem 40 roku życia).

Mężczyźni

▪ U mężczyzn leczonych cyklofosfamidem może wystąpić oligospermia lub azospermia, które są zazwyczaj związane ze zwiększonym wydzielaniem gonadotropin, ale prawidłowym wydzielaniem testosteronu.

▪ U tych pacjentów nie stwierdza się zazwyczaj zaburzeń potencji i libido.

▪ Chłopcy leczeni cyklofosfamidem w okresie dojrzewania płciowego zazwyczaj rozwijają prawidłowo drugorzędowe cechy płciowe, ale może u nich wystąpić oligospermia lub azospermia.

▪ W pewnym stopniu może wystąpić atrofia jąder.

▪ Azospermia wywołana cyklofosfamidem jest u niektórych pacjentów odwracalna, aczkolwiek przywrócenie stanu prawidłowego może trwać nawet kilka lat od zakończenia terapii.

▪ Mężczyźni tymczasowo bezpłodni w wyniku leczenia cyklofosfamidem mogli następnie płodzić dzieci.

Reakcje anafilaktyczne, wrażliwość krzyżowa na inne środki alkilujące

W związku z podawaniem cyklofosfamidu, zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych, w tym reakcji prowadzących do śmierci.

Zgłaszano możliwą wrażliwość krzyżową na inne środki alkilujące.

Zaburzenia gojenia ran

Cyklofosfamid może zaburzać prawidłowe gojenie się ran.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Utrata włosów

- Zgłaszano wypadanie włosów i może ono wystąpić z większą częstością przy stosowaniu większych dawek.
- Wypadanie włosów może prowadzić do wyłysienia.
- Należy spodziewać się, że włosy zaczną odrastać po zakończeniu podawania leku lub nawet w czasie stałego leczenia, ale mogą mieć inną strukturę i kolor.

Nudności i wymioty

- Podawanie cyklofosfamidu może powodować nudności i wymioty.
- Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków przeciwwymiotnych w celu zapobiegania i łagodzenia nudności i wymiotów.
- Spożycie alkoholu może nasilić wymioty i nudności wywołane cyklofosfamidem.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

- Podawanie cyklofosfamidu może powodować zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.
- Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków zapobiegających i łagodzących zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami nerek

- U pacjentów z zaburzeniami nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami wątroby

- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywnością cyklofosfamidu. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosfamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na wybraną dawkę.

Stosowanie u pacjentów po wycięciu nadnerczy

Pacjenci z niewydolnością nadnerczy mogą wymagać zwiększenia dawki kortykosteroidów w przypadku narażenia na stres związany z działaniem toksycznym cytostatyków, w tym cyklofosfamidu.

Cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w jego stosowaniu.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

12.7.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Endoxan jest finansowany ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (MZ 21/06/2021).

12.8 Opis komparatora – Imbruvica (ibrutynib)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 26 lutego 2021 r. (*ChPL Imbruvica 2021*).

Tabela 71. Opis komparatora - Imbruvica (ibrutynib).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<u>IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/945/007 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/008 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.)	
		<u>IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/945/009 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/0010 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.)	
		<u>IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/945/011 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/005 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.)	
		<u>IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/945/012 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/006 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.)	
		Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019.
		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	26.02.2021 r.

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

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Płeć

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

Rasa

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

Masa ciała

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

Dostosowanie dawki

Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutynib.

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

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

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia ≥ 3 ., neutropenii stopnia 3. lub większego, z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA w dawce początkowej. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o 140 mg. W razie potrzeby, można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy.

Zalecane modyfikacje dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Imbruvica po ustąpieniu kolejnych toksyczności.

Wystąpienie toksyczności	CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu
Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę
Drugie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
Trzecie	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
Czwarte	odstawić produkt IMBRUVICA

Pominięcie dawki

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

Szczególne grupyOsoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych produktu IMBRUVICA leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie i okresowo monitorować stężenie kreatyniny w surowicy. Produkt leczniczy IMBRUVICA można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

Przeciwwskazania

(klirens kreatyniny < 30 ml/min) tylko gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i należy dokładnie obserwować pacjentów, w celu wykrycia objawów toksyczności. Brak danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ciężkie choroby serca

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

Zdarzenia związane z krwawieniem

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

Leukostaza

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

Pęknięcie śledziony

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

Zakażenia

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

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

Zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), w tym zakończone zgonem po stosowaniu ibrutynibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej. W diagnostyce różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, lub nasileniem istniejących. W razie podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania i przerwać leczenie, do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku PML, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

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

Cytopenie

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

Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Należy obserwować pacjentów czy nie występują objawy płucne, wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie produktu

IMBRUVICA i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc. Jeśli objawy będą utrzymywać się należy ocenić ryzyko i korzyści terapii produktem IMBRUVICA i zastosować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.

Niemiarowość rytmu serca i niewydolność serca

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

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

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

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

Incydenty naczyniowo-mózgowe

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA zgłaszano występowanie incydentów naczyniowomózgowych, przemijających napadów niedokrwienych mózgu i udaru niedokrwienego, w tym także zakończonych zgonem, z jednoczesnym migotaniem przedsionków i (lub) nadciśnieniem tętniczym oraz bez nich. Wśród przypadków ze zgłoszonym opóźnieniem, od czasu rozpoczęcia leczenia produktem IMBRUVICA do wystąpienia niedokrwienych zmian naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym upływało kilka miesięcy (ponad 1 miesiąc w 78% i ponad 6 miesięcy w 44% przypadków), co podkreśla konieczność regularnego kontrolowania stanu pacjentów.

Zespół rozpadu guza

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

Rak skóry niebędący czerniakiem

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

Reaktywacja wirusa

U pacjentów otrzymujących produkt IMBRUVICA zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, w tym przypadki zakończone zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem IMBRUVICA należy określić status wirusa WZW B. Pacjentów z pozytywnym wynikiem WZW B

zaleca się konsultować ze specjalistą w leczeniu WZW B. Pacjentów z dodatnim wynikiem serologicznym WZW B zaleca się konsultować przed rozpoczęciem leczenia ze specjalistą chorób wątroby. Pacjenta należy obserwować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami, aby zapobiec reaktywacji wirusa WZW B.

Nadciśnienie

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

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH)

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

Interakcje lekowe

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

12.8.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Imbruvica jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.92 u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z delecją 17p lub mutacją *TP53*, a także bez tych zmian w przypadku: a) nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20; b) przeciwwskazań medycznych do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem PBL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia); c) toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20 (MZ 21/06/2021).

12.9 Opis komparatora – Venclyxto (wenetoklaks)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Venclyxto z dnia 24 kwietnia 2020 r. (*ChPL Venclyxto 2020*).

Tabela 73. Opis komparatora - Venclyxto (wenetoklaks).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 tabletek) EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tabletek) EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 tabletek) EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tabletek) EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 tabletek) EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tabletek) EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tabletek)
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 września 2018
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	24 kwietnia 2020
	Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki przeciwnowotworowe
	Kod ATC	L01XX52
	Dostępne preparaty	Venclyxto 10 mg tabletki powlekane Venclyxto 50 mg tabletki powlekane Venclyxto 100 mg tabletki powlekane

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne
Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne
Elektrofizjologia serca

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

Właściwości farmakokinetyczne
Wchłanianie

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

Wpływ pokarmu

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Badania interakcji in vitro

Podawanie w skojarzeniu z substratami CYP i UGT

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

Podawanie w skojarzeniu z substratami/inhibitorami nośników

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

Eliminacja

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Wpływ wieku, płci i masy ciała

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

Wskazanie

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

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

Produkt Venclxyto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:

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

Dawkowanie*Schemat miareczkowania dawki*

Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg, jak to pokazano w tabeli poniżej.

Tabela 74. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu.

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

Dawkowanie i sposób podawania

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

Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem

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

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

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

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

Dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem po zakończeniu miareczkowania dawki

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

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

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

Dawka wenetoklaksu podawanego w monoterapii po zakończeniu miareczkowania dawki

Zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie jest kontynuowane do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje.

Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

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

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

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

Nawodnienie

Pacjentów należy odpowiednio nawodnić w fazie miareczkowania dawki, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia TLS. Pacjentów należy poinformować, aby codziennie pili dużą ilość wody, zaczynając 2 dni przed fazą miareczkowania dawki i przez cały okres jej trwania. Przede wszystkim pacjentów należy poinformować, aby wypijali 1,5 do 2,0 litrów wody na dobę, 2 dni przed rozpoczęciem leczenia i w dniach przyjmowania dawki inicjującej i po każdym kolejnym zwiększaniu dawki. Płyny należy podawać dożylnie, jeśli to wskazane po uwzględnieniu ogólnego ryzyka TLS lub u osób, które nie są w stanie utrzymać odpowiedniego poziomu nawodnienia drogą doustną.

Leki przeciw hiperurykemii

Leki przeciw hiperurykemii należy podawać na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem pacjentom z wysokim stężeniem kwasu moczowego lub ryzykiem wystąpienia TLS i można kontynuować ich stosowanie przez całą fazę miareczkowania dawki.

Badania laboratoryjne

Przed podaniem dawki. U wszystkich pacjentów przed podaniem pierwszej dawki należy wykonać badania biochemiczne krwi w celu oceny czynności nerek i dokonać korekty występujących już nieprawidłowości. Badania biochemiczne krwi należy powtarzać przed każdym kolejnym zwiększeniem dawki w fazie miareczkowania.

Po podaniu dawki. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia TLS, badania biochemiczne krwi należy wykonać po 6 do 8 godzinach oraz po 24 godzinach od podania pierwszej dawki wenetoklaksu. Należy natychmiast wyrównać zaburzenia elektrolitowe. Nie należy podawać następnej dawki wenetoklaksu do czasu oceny wyników badań biochemicznych krwi po 24 godzinach. Ten sam schemat monitorowania należy zastosować, gdy rozpoczyna się podawanie dawki 50 mg i następnie u pacjentów, u których nadal występuje ryzyko po każdym kolejnym zwiększaniu dawki.

Hospitalizacja

Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczna hospitalizacja w dniu przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia zespołu rozpadu guza

Jeśli u pacjenta wystąpią zmiany w badaniach biochemicznych krwi wskazujące na TLS, kolejnego dnia należy wstrzymać podanie dawki wenetoklaksu. Jeśli zmiany ustąpią w ciągu 24 do 48 godzin od podania ostatniej dawki, można wznowić leczenie wenetoklaksem w tej samej dawce. Jeśli objawy kliniczne TLS lub zmiany w badaniach biochemicznych krwi ustąpią później niż po 48 godzinach, leczenie należy wznowić podając zmniejszoną dawkę (patrz tabela poniżej). Wznawiając leczenie po przerwie z powodu TLS należy postępować zgodnie z instrukcją i dotyczącymi zapobiegania TLS (patrz powyżej).

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia innych działań toksycznych

Leczenie produktem Venclyxto należy wstrzymać w każdym przypadku toksyczności niehematologicznej stopnia 3. lub 4., neutropenii stopnia 3. lub 4. z zakażeniem lub gorączką lub toksyczności hematologicznej stopnia 4., z wyjątkiem limfopenii. Po ustąpieniu toksyczności do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego (regeneracja), można wznowić leczenie wenetoklaksem w tej samej dawce. W przypadku nawrotu toksyczności i ewentualnego następnego jej wystąpienia, wznawiając leczenie wenetoklaksem, po ustąpieniu toksyczności należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi zmniejszenia dawki z Tabeli 2. Lekarz może podjąć decyzję o większej redukcji dawki. U pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki do poniżej 100 mg przez ponad 2 tygodnie, należy rozważyć zaprzestanie leczenia wenetoklaksem.

Tabela 75. Modyfikacja dawki wenetoklaksu z powodu TLS i innego rodzaju toksyczności.

Dawka w momencie przerwania leczenia (mg)	Dawka wznowiająca leczenie (mg [^])
400	300
300	200
200	100

100	50
50	20
20	10

^ przed zwiększeniem dawki podawanie zmodyfikowanej dawki należy kontynuować przez jeden tydzień.

U pacjentów, u których przerwa w podawaniu leku trwała dłużej niż 1 tydzień w ciągu pierwszych 5 tygodni miareczkowania dawki lub dłużej niż 2 tygodnie po zakończeniu fazy miareczkowania dawki należy powtórnie ocenić ryzyko TLS, aby ustalić czy konieczne jest wznowienie leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki (np. na wszystkich lub niektórych poziomach dobierania dawki, patrz tabela powyżej).

Modyfikacja dawki do stosowania z inhibitorami CYP3A

Jednoczesne stosowanie wenetoklaksu z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zwiększa ekspozycję na wenetoklaks i może zwiększać ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki oraz innych działań toksycznych.

W tabeli poniżej określono przeciwwskazanie do stosowania lub modyfikację dawki produktu Venclyxto na podstawie jednoczesnego stosowania z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A. Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności i może być konieczne dalsze dostosowanie dawki. Podawanie wenetoklaksu w dawce jaką stosowano przed rozpoczęciem stosowania inhibitora CYP3A należy wznowić 2 do 3 dni po zaprzestaniu stosowania inhibitora.

Tabela 76. Postępowanie w przypadku możliwych interakcji produktu Venclyxto z inhibitorami CYP3A.

Inhibitory	Rozpoczęcie leczenia i faza miareczkowania [^]	Ustalona dawka dobową (po fazie miareczkowania)
Silny inhibitor CYP3A	Przeciwwskazane	Należy zmniejszyć dawkę Venclyxto o co najmniej 75%
Umiarkowany inhibitor CYP3A	Należy zmniejszyć dawkę Venclyxto o co najmniej 50%.	

[^] należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Venclyxto z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki. Należy rozważyć stosowanie innych leków lub zredukować dawkę Venclyxto, tak jak podano w tej tabeli.

Pominięcie przyjęcia dawki

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Przeciwwskazania**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania***Osoby w podeszłym wieku*

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt Venclyxto tabletki powlekane przeznaczony jest do podawania doustnego. Należy poinformować pacjentów, aby połykali tabletki w całości popijając wodą, codziennie o mniej więcej tej samej porze. Tabletki należy przyjmować podczas posiłku, aby uniknąć ryzyka braku skuteczności. Tabletek nie należy rozgryzać, kruszyć lub łamać przed połknięciem.

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

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

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki. Jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny.

Zespół rozpadu guza

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

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

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

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

Neutropenia i zakażenia

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

Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu. Wymagane jest monitorowanie wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia. W przypadku podejrzenia zakażenia należy natychmiast zastosować leczenie, w tym leki przeciwdrobnoustrojowe i czasowe przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki, stosownie do przypadku.

Immunizacja

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

Induktory CYP3A

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Leczenie wenetoklaksem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

12.9.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Venclyxto jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.103 u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w przypadku: a) brak delecji 17p lub/i mutacji *TP53*, jeśli stwierdzono oporność po co najmniej 1 linii immunochemioterapii lub wczesny nawrót po pierwszej linii immunochemioterapii; b) obecności del17p lub mutacji *TP53* w przypadku choroby odpornej lub nawrotowej; c) obecności del17p lub mutacji *TP53*, jeśli nie powiodło się wcześniejsze leczenie ibrutynibem (MZ 21/06/2021).

12.10 Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Tabela 77. Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (MZ 21/06/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Leki dostępne w ramach programu lekowego								
Ibrutinibum	Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg	1166.0, Ibrutinib	23328,00	24494,40	24494,40	B.92.	bezpłatny	0
Obinutuzumabum	Gazyvaro, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1148.0, Obinutuzumab	11502,00	12077,10	12077,10	<1>B.12.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 10 mg	1186.0, Venetoclax	294,84	309,58	309,58	B.103.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	1186.0, Venetoclax	23587,20	24766,56	24766,56	B.103.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	1186.0, Venetoclax	2948,40	3095,82	3095,82	B.103.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	1186.0, Venetoclax	1474,20	1547,91	1547,91	B.103.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 50 mg	1186.0, Venetoclax	737,10	773,96	773,96	B.103.	bezpłatny	0
Leki stosowane w ramach chemioterapii								
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzenia roztworu	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	C.3.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	170,64	179,17	179,17	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml							
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny	0
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	1099.0, Chlorambucilum	80,00	84,00	84,00	C.8.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny	0
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	C.12.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1011.1, Cytarabinum	83,16	87,32	87,32	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1011.1, Cytarabinum	41,77	43,86	43,86	C.14.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg							
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	128,50	134,93	134,93	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny	0
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	1017.2, Fludarabini p.o.	1555,20	1632,96	1632,96	C.25.	bezpłatny	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1022.0, Idarubicinum	739,47	776,44	776,44	C.30.	bezpłatny	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1022.0, Idarubicinum	396,28	416,09	388,22	C.30.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do wstrzykiwań, 1 g							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny	0
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	1027.0, Mercaptopurinum	26,46	27,78	27,78	C.40.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	297,68	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1028.2, Methotrexatum inj.	283,50	297,68	297,68	C.41.	bezpłatny	0
Pegaspargasum	Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 750 j.m./ml	1033.0, Pegaspargasum	7203,06	7563,21	7563,21	C.48.	bezpłatny	0
Rituximabum	Blitzima, koncentrat do	1035.0, Rituximabum	1151,41	1208,98	1208,98	<2>C.51.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg							
Rituximabum	Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1035.0, Rituximabum	2878,52	3022,45	3022,45	<2>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1035.0, Rituximabum	2444,04	2566,24	1208,98	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1035.0, Rituximabum	6111,72	6417,31	3022,45	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1035.0, Rituximabum	1035,72	1087,51	1087,51	<2>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1035.0, Rituximabum	2589,30	2718,77	2718,77	<2>C.51.	bezpłatny	0
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	1100.0, Tioguaninum	418,58	439,51	439,51	C.56.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	C.61.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1115.0, Bendamustyna	2484,00	2608,20	1701,00	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1115.0, Bendamustyna	621,00	652,05	425,25	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1115.0, Bendamustyna	1620,00	1701,00	1701,00	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1115.0, Bendamustyna	486,00	510,30	425,25	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine STADA, proszek	1115.0, Bendamustyna	1620,00	1701,00	1701,00	C.67.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml							
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1115.0, Bendamustyna	405,00	425,25	425,25	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1115.0, Bendamustyna	864,00	907,20	907,20	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1115.0, Bendamustyna	216,00	226,80	226,80	C.67.	bezpłatny	0

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

12.11 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 78. Aktualnie obowiązujący program lekowy załącznik „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 21/06/2021).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową CD20+ spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; 3) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny; 4) parametry: <ol style="list-style-type: none"> a) CrCl (Creatine Clearance): >30ml/min oraz < 70 ml/min lub b) liczba punktów wg skali CIRS > 6; 5) stan sprawności według WHO: 1; 6) obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji International Workshop on <i>Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (WCLL))</i>; 7) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb 	<p>Dawkowanie obinutuzumabu:</p> <p>1) Cykl 1.</p> <p>Zalecaną dawkę obinutuzumabu- 1000 mg- podaje się w 1.-2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Do infuzji w 1.-2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p>2) Cykl 2- 6</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1 Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonane wcześniej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie na obecność antygenu CD20; 2) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 3) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita); 4) ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta; 5) ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRS. <p>1.2 Badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb;</p> <p>1.3 Test ciążowy</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>Przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzrostem odsetkowym;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.</p>	<p>Zalecaną dawkę obinutuzumabu-1000 mg podaje się w 1. dniu cyklu.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2) stężenie kreatyniny; 3) stężenie kwasu moczowego; 4) aktywność AST, ALT; 5) stężenie bilirubiny całkowitej.
<p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) aktywność AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy; 2) stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy; 3) niewydolność co najmniej jednego narządu/układu ocenioną na 4 wg klasyfikacji CIRRS, z wyjątkiem zaburzeń oczu, uszu, nosa, gardła i krtani. 	<p>Obinutuzumab stosowany jest w skojarzeniu z chlorambucy- lem.</p>	<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami zaproponowanymi w Zaleceniach postępowania diagnostycznego i terapeutycznego wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), lub Grupy Leczenia Białaczek u Osób Dorosłych Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT PALG).</p>
<p>3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p> <p>Maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli.</p>		<p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: Informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
<p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na obinutuzumab lub którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) obecność objawów ciężkiego zakażenia; 4) ciąża; 5) rezygnacja pacjenta. 		

Tabela 79. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.92 MZ 21/06/2021).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Część I. Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53)		
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają łącznie poniższe wane 1 x na dobę.</p> <p>kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> obecność delecji 17p i/lub mutacji w genie <i>TP53</i>; stan sprawności według WHO 0 – 2; wiek powyżej 18 r.ż. 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zmiana dawkowania leku powinna być prowadzona zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przed włączeniem leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; badanie w kierunku delecji 17p i/lub mutacji w genie <i>TP53</i>; badania biochemiczne (stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego); badania niezbędne do oceny stopnia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh w tym stężenie bilirubiny całkowitej, stężenie albumin, czas protrombinowy; EKG.
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie w programie powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p>		<p>2. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> Badania przeprowadzane 1 x w miesiącu: <ul style="list-style-type: none"> morfologia krwi ze wzorem odsetkowym Badania przeprowadzane co 3 miesiące <ul style="list-style-type: none"> badania biochemiczne (aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej) badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)</i> z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytozą.
<p>3. Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pugh niewydolność serca stopień III i IV wg NYHA 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) aktywne ciężkie zakażenie</p> <p>5) ciąża</p> <p>6) nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>7) udział w programie wczesnego dostępu do leczenia ibrutynibem.</p> <p>4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <p>1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>		<p>Okresowe monitorowanie stężenia kreatyniny we krwi u chorych z zaburzeniami czynności nerek – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Okresowe badania w celu wykrycia migotania przedsionków – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

Część II. Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (chorzy bez delecji 17p lub mutacji TP53)

1. Kryteria kwalifikacji

1. Dawkowanie

1. Badania przed włączeniem leczenia

- 1) Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej Zalecana dawka ibrutynibu w PBL – 420 mg (3 kapsułki) podawanej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają łącznie poniższe warunki 1 x na dobę.</p> <p>kryteria (1-3):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak delecji 17 p i/lub mutacji w genie <i>TP53</i>; 2) stan sprawności według WHO 0 – 2; 3) wiek powyżej 18 r.ż.; <p>oraz jedno z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20 b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem-anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem PBL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) c) toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20 	<p>Zmiana dawkowania leku powinna być prowadzona zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2) Badania biochemiczne (stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego) 3) Badania niezbędne do oceny stopnia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh w tym stężenie bilirubiny całkowitej, stężenie albumin, czas protrombinowy. 4) EKG <p>2. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania przeprowadzane 1 x w miesiącu: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2) Badania przeprowadzane co 3 miesiące: <ul style="list-style-type: none"> – badania biochemiczne (aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej) – badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)</i> z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytozą. <p>Okresowe monitorowanie stężenia kreatyniny we krwi u chorych z zaburzeniami czynności nerek – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Okresowe badania w celu wykrycia migotania przedsionków – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci leczeni ibrutynibem w ramach ratalnego dostępu do technologii lekowych, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane w punkcie 1a lub 1b lub 1c oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w pkt. 3.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie w programie powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>3. Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K 2) niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pugh 3) niewydolność serca stopień III i IV wg NYHA 4) aktywne ciężkie zakażenie 5) ciąża 6) nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą 		<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
7) udział w programie wczesnego dostępu do leczenia ibrutynibem.		
4. Kryteria zakończenia udziału w programie		
1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka		
2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą		
3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.		

Tabela 80. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.103 MZ 21/06/2021).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Część I: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (chorzy bez delecji 17p lub/i mutacji TP53)		
1) Kryteria kwalifikacji:	Dawkowanie:	1. Badania przy kwalifikacji:
Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają wszystkie poniższe łącznie:	1. Wenetoklaks:	1) Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej:
1) wiek 18 lat i powyżej;	Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:	a. morfologia krwi obwodowej wraz ze rozmazem;
2) stan sprawności wg ECOG 0–1;	1) Tydzień 1	b. badanie na obecność del17p lub/i mTP53;
Calquence® (akalabrutynib)	w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytyksymabu, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych.	Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.	c. ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita);
4) brak del17p lub/i mutacji <i>TP53</i> (<i>mTP53</i>);	2) Tydzień 2	d. badania krwi obejmujące: stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
5) stwierdzona:		e. ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta;
a) oporność PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii (definiowana jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) lub	Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce. 3) Tydzień 3	f. ocena masy guza, w tym badanie obrazowe (USG j. brzusznej i rtg klatki piersiowej lub TK lub MRI, wybór rodzaju badań obrazowych – do decyzji lekarza).
b) wczesny nawrót PBL po pierwszej 1 linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia).	Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce. 4) Tydzień 4	2) EKG;
Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci leczeni wenetoklaksem w skojarzeniu z rytyksymabem w ramach innych sposobów finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane w punkcie 1. oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w pkt 3.	Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. 5) Tydzień 5 i kolejne	3) przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb);
	Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.	4) test ciążowy.
	Dopuszcza się modyfikacje dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Monitorowanie leczenia:
	Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).	1) W trakcie leczenia wenetoklaksem:
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i rytyksymabu oraz 30 dni po zaprzestaniu leczenia	Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki	Przed pierwszym podaniem oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie wymienione poniżej badania:
		a) morfologia krwi z rozmazem;
		b) stężenie potasu;
		c) stężenie kwasu moczowego;
		d) stężenie fosforanów;
		e) stężenie wapnia;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>wenetoklaksem i 12 mies. po zakończeniu leczenia rytuksymabem.</p> <p>2) Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1 dniu 1 cyklu, o ile nie wystąpią kryteria uniemożliwiające udział w programie.</p> <p>3) Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu; 2) jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny; 3) aktywne, ciężkie zakażenia; 4) stan silnie obniżonej odporności; 5) ciąża lub karmienie piersią; 6) nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów; 7) aktywne zapalenie wątroby typu B. 	<p>wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p> <p>2. Rytuksymab:</p> <p>Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia rytuksymabem następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa rytuksymabu w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli.</p> <p>Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg, zgodnie z ChPL, powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1 dniu pierwszego cyklu</p>	<p>f) stężenie kreatyniny.</p> <p>2) Po okresie dostosowywania dawki poniższe badania wg schematu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • co miesiąc morfologia krwi z rozmazem; • co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie potasu, b) stężenie kwasu moczowego; c) stężenie fosforanów; d) stężenie wapnia; e) stężenie kreatyniny; f) stężenie bilirubiny całkowitej; g) ALT, AST; h) aktywność LDH; <p>Dodatkowo w okresie leczenia rytuksymabem: co 28 dni EKG.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie:</p> <p>Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona po 3 mies. terapii, kolejne co 3 miesiące przez pierwszy rok terapii, następnie co 6 miesięcy.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z zaleceniami <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> (iwCLL).</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

4) Kryteria wyłączenia z udziału w programie:

- 1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka lub
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu;
- 3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL;
- 4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) podczas okresu leczenia rytuksymabem;
- 5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii;
- 6) ciąża lub karmienie piersią;
- 7) rezygnacja pacjenta.

3. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: Informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Część II: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53)

1) Kryteria kwalifikacji:

Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:

Dawkowanie:

1. Wenetoklaks:

Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5

1. Badania przy kwalifikacji:

- 1) Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej:
 - a. morfologia krwi obwodowej wraz ze rozmazem;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) wiek 18 lat i powyżej 2) stan sprawności wg ECOG 0–1 3) brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych 4) potwierdzona obecność delecji 17p (del17p) lub mutacji <i>TP53</i> (m <i>TP53</i>).	tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej: 1) Tydzień 1 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce. 2) Tydzień 2 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce. 3) Tydzień 3 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce. 4) Tydzień 4 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. 5) Tydzień 5 i kolejne Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.	b. badanie na obecność del17p lub/i m <i>TP53</i> ; c. ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita); d. badania krwi obejmujące: stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); e. ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta; f. ocena masy guza, w tym badanie obrazowe (USG j. brzusznej i rtg klatki piersiowej lub TK lub MRI, wybór rodzaju badań obrazowych – do decyzji lekarza). 2) EKG; 3) przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb); test ciążowy.
2) Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie w programie trwa do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1 dniu 1 cyklu, o ile nie wystąpią kryteria uniemożliwiające udział w programie.	2) Monitorowanie leczenia: 1) W trakcie leczenia wenetoklaksem: Przed pierwszym podaniem oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie wymienione poniżej badania:	a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie potasu; c) stężenie kwasu moczowego; d) stężenie fosforanów;
3) Kryteria uniemożliwiające udział w programie: 1) jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu	Dopuszcza się modyfikacje dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny 3) aktywne, ciężkie zakażenia 4) stan silnie obniżonej odporności 5) ciąża lub karmienie piersią 6) nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów 7) aktywne zapalenie wątroby typu B.	Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS). Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych ze wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.	e) stężenie wapnia; f) stężenie kreatyniny. 2) Po okresie dostosowywania dawki poniższe badania wg schematu : <ul style="list-style-type: none"> • co miesiąc morfologia krwi z rozmazem; • co 3 miesiące: <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie potasu, b) stężenie kwasu moczowego; c) stężenie fosforanów; d) stężenie wapnia; e) stężenie kreatyniny; f) stężenie bilirubiny całkowitej; g) ALT, AST; h) aktywność LDH;
4) Kryteria wyłączenia z udziału w programie: <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu 3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności mimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL. 4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) podczas okresu leczenia rytuksymabem 5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii 6) ciąża lub karmienie piersią 7) rezygnacja pacjenta. 	2. Rytuksymab: Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia rytuksymabem następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa rytuksymabu w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m ² powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m ² powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg, zgodnie z ChPL, powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia	Dodatkowo w okresie leczenia rytuksymabem: co 28 dni EKG. Ocena odpowiedzi na leczenie: Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona po 3 mies. terapii, kolejne co 3 miesiące przez pierwszy rok terapii, następnie co 6 miesięcy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
	rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1 dniu pierwszego cyklu.	<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL).</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: Informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

**Część III: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem
(chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem)**

1. Kryteria kwalifikacji:

Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

- A.
- 1) wiek 18 lat i powyżej;

Dawkowanie wenetoklaksu:

Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg wg poniższego schematu:

3) Tydzień 1

1. Badania do kwalifikacji:

- 1) Badania niezbędne do ustalenia progresji przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonane wcześniej:
 - a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
 - b) badanie na obecność delecji 17p/i mTP53;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2) obecność wskazań do leczenia wg propozycji <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> (IWCLL);</p> <p>3) pacjenci z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją <i>TP53</i>, u których nie powiodło się leczenie ibrutinibem</p> <p>4) brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>lub</p> <p>B.</p> <p>Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie wenetoklaksem w ramach innych źródeł finansowania pod warunkiem spełniania kryteriów kwalifikacji (pkt A) przed pierwszorazowym podaniem wenetoklaksu.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia.</p> <p>Do programu lekowego nie kwalifikuje się kobiet w ciąży.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p>	<p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>4) Tydzień 2</p> <p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>5) Tydzień 3</p> <p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>6) Tydzień 4</p> <p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>7) Tydzień 5 i kolejne</p> <p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Dopuszcza się modyfikacje dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p>	<p>c) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, mocznik, AST, ALT, bilirubina całkowita);</p> <p>d) badania krwi obejmujące: stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ;</p> <p>e) ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta;</p> <p>f) ocena masy guza, w tym badania obrazowe (USG j. brzusznej i rtg klatki piersiowej lub TK lub MRI, wybór rodzaju badań obrazowych – do decyzji lekarza).</p> <p>2) Test ciążowy.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Przed pierwszym podaniem oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie wymienione poniżej badania:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>b) stężenie potasu,</p> <p>c) stężenie kwasu moczowego;</p> <p>d) stężenie fosforanów;</p> <p>e) stężenie wapnia;</p> <p>f) stężenie kreatyniny;</p> <p>2) Po okresie dostosowywania dawki poniższe badania wg schematu poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co miesiąc morfologia krwi z rozmazem; • co 3 miesiące: <p>a) stężenie potasu,</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieakceptowalna toksyczność; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) ciąża lub karmienie piersią; 4) rezygnacja pacjenta. 	<p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p>	<ol style="list-style-type: none"> b) stężenie kwasu moczowego c) stężenie fosforanów; d) stężenie wapnia; e) stężenie kreatyniny; f) stężenie bilirubiny całkowitej; g) ALT, AST; h) aktywność LDH. <p>3) Ocena odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona po 3 miesiącach terapii, kolejne co 3 miesiące przez pierwszy rok od rozpoczęcia terapii, następnie co 6 miesięcy.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z zaleceniami <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> (iwCLL).</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	ŚWIADCZENIOBIORCY
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		

12.13 Porównanie głównych kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego i obowiązujących programów lekowych leczenia chorych na oporną lub nawrotową CLL

Tabela 82. Porównanie głównych kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego i obowiązujących programów lekowych leczenia chorych na oporną lub nawrotową CLL.

Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

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

12.14 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 białaczki limfatycznej (<i>ICD-10 2019</i>).....	21
Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzone u chorych z rozpoznaniem CLL (<i>Robak 2020</i>).....	23
Tabela 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL (<i>Robak 2020</i>).....	26
Tabela 4. Hierarchia Döhnera (<i>Döhner 2000, van Dyke 2016</i>).....	30
Tabela 5. Markery prognostyczne zalecane przez <i>ESMO (ESMO 2020)</i>	33
Tabela 6. Markery prognostyczne zalecane przez <i>iwCLL (iwCLL 2018)</i>	33
Tabela 7. Markery prognostyczne zalecane przez PTHiT i PALG-CLL w ramach badań klinicznych i w codziennej praktyce klinicznej (<i>PTHiT-PALG-CLL 2014</i>).....	35
Tabela 8. Rekomendacje dotyczące wskazań do leczenia pacjentów z CLL (<i>iwCLL 2018</i>).....	35
Tabela 9. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta (<i>Robak 2020</i>).....	38
Tabela 10. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia (<i>Robak 2020</i>).....	38
Tabela 11. Czynniki prognostyczne u chorych z CLL/SLL ^S (<i>NCCN 4.2021</i>).....	40
Tabela 12. Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (<i>KRN 2021</i>).....	42
Tabela 13. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 leczonych różnymi substancjami na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 2014-I połowa 2020 r. według danych NFZ (<i>AOTMiT AWA 294/2020</i>).....	42
Tabela 14. Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące według danych NFZ (<i>AOTMiT 005/2020</i>).....	43
Tabela 15. Liczba zachorowań, współczynnik surowy i standaryzowany zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 – opracowanie na podstawie danych KRN (<i>Didkowska 2016</i>).....	44
Tabela 16. Liczba zgonów, współczynnik surowy i standaryzowany umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 – opracowanie na podstawie danych KRN (<i>Didkowska 2016</i>).....	44
Tabela 17. Algorytm leczenia I linii CLL (<i>PTHiT-PALG-CLL 2016</i>).....	50
Tabela 18. Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych na oporną lub nawrotową CLL (<i>PTHiT-PALG-CLL 2016</i>).....	51
Tabela 19. Wytyczne praktyki klinicznej I i II linii leczenia u pacjentów z CLL bez delecji 17p/mut. <i>TP53 (NCCN 4.2021)</i>	52
Tabela 20. Rekomendacje dotyczące stosowania poszczególnych technologii w leczeniu CLL (<i>NICE 2021a</i>).....	54
Tabela 21. I linia leczenia CLL (<i>ESMO 2020</i>).....	56
Tabela 22. Rekomendacje ESMO dotyczące leczenia nawrotowej CLL (<i>ESMO 2020</i>).....	57
Tabela 23. Rekomendacje dotyczące I linii leczenia CLL (<i>GELLC 2020</i>).....	65
Tabela 24. Rekomendacje dotyczące leczenia opornej lub nawrotowej CLL (<i>GELLC 2020</i>).....	65
Tabela 25. Podsumowanie rekomendacji KROHEM CLL dotyczących I linii leczenia CLL (<i>KROHEM CLL 2017</i>).....	68
Tabela 26. Rekomendacje KROHEM CLL dotyczące leczenia opornej lub nawrotowej CLL (<i>KROHEM CLL 2017</i>).....	69

Tabela 27. Leki stosowane w leczeniu CLL (poza klasyczną chemioterapią).....	73
Tabela 28. Leki cytotoksyczne refundowane w leczeniu CLL (u chorych z rozpoznaniem wg ICD-10 C91.1 i/lub C91).....	76
Tabela 29. Główne założenia programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C91.1)" (załącznik B.79 do MZ 21/06/2021).	79
Tabela 30. Główne założenia programu lekowego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)” oraz programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1.)” (odpowiednio załączniki B.92 i B.103 do MZ 21/06/2021).....	82
Tabela 31. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem liczby i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. (<i>Gierczyński 2016</i>).	85
Tabela 32. Wartość rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem wartości procedur i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. (<i>Gierczyński 2016</i>).....	85
Tabela 33. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w latach 2013-2015 wg rodzajów świadczeń NFZ oraz wartość i odsetek rodzajów świadczeń rozliczonych przez NFZ (<i>Gierczyński 2016</i>).	86
Tabela 34. Liczba hospitalizowanych chorych oraz liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015 (<i>Gierczyński 2016</i>).....	86
Tabela 35. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91 i C91.1 (<i>ZUS 2021</i>).....	87
Tabela 36. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C91 i C91.1 (<i>ZUS 2021</i>).	88
Tabela 37. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C91 i C91.1 (<i>ZUS 2021</i>).....	88
Tabela 38. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznań ICD-10: C91 i C91.1 (<i>ZUS 2021</i>).	89
Tabela 39. [REDAKTOWANE].....	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE].....	98
Tabela 40. [REDAKTOWANE].....	99
Tabela 41. [REDAKTOWANE].....	100
Tabela 42. [REDAKTOWANE].....	103
Tabela 43. [REDAKTOWANE].....	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE].....	104
Tabela 44. [REDAKTOWANE].....	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE].....	105
Tabela 45. [REDAKTOWANE].....	107
Tabela 46. [REDAKTOWANE].....	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE].....	109

Tabela 47. [REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	110
Tabela 48. Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)	112
Tabela 49. Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A i lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego	116
Tabela 50. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib)	121
Tabela 51. [REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	127
Tabela 52. Podsumowanie doboru komparatorów w podgrupie chorych na oporną lub nawrotową CLL w ramach II linii leczenia	129
Tabela 53. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji	131
Tabela 54. Kryteria PICOS	133
Tabela 55. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)	138
Tabela 56. Kategorie rekomendacji w wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 4.2021)</i> , kanadyjskich wytycznych opartych na dowodach naukowych (<i>Owen 2018</i>) oraz wytycznych <i>Grupo Espanol ~ de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC 2017)</i>	138
Tabela 57. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>European Society for Medical Oncology (ESMO 2020)</i>	138
Tabela 58. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>British Society for Haematology (BSH 2018)</i>	140
Tabela 59. Podsumowanie ocen akalabrutynibu dokonanych przez IQWiG (<i>IQWiG 2021, IQWiG 2021a</i>)	146
Tabela 60. Opis komparatora - Gazyvaro (obinutuzumab)	149
Tabela 61. Premedykacja do podawania przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem u pacjentów z PBL i FL	151
Tabela 62. Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni u pacjentów z PBL	152
Tabela 63. Przewlekła białaczka limfocytowa: Standardowa prędkość wlewu w przypadku braku nadwrażliwości i (lub) reakcji związanych z wlewem (IRR) oraz zalecenia w przypadku IRR, które wystąpiły podczas poprzedniego wlewu	154
Tabela 64. Opis komparatora - Leukeran (chlorambucyl)	159
Tabela 65. Opis komparatora – Bendamustine Glenmark (bendamustyna)	164
Tabela 66. Opis komparatora - MabThera (rytuksymab)	171
Tabela 67. Opis komparatora - Fludara Oral (fludarabina)	179
Tabela 68. Dawkowanie produktu Fludara Oral w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta	181
Tabela 69. Zalecane zredukowane dawki fludarabiny dla obniżonej liczby granulocytów i płytek krwi	182

Tabela 70. Opis komparatora - Endoxan (cyklofosamid).	187
Tabela 71. Opis komparatora - Imbruvica (ibrutynib).	196
Tabela 72. Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Imbruvica po ustąpieniu kolejnych toksyczności.	200
Tabela 73. Opis komparatora - Venclxyto (wenetoklaks).	206
Tabela 74. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu.	209
Tabela 75. Modyfikacja dawki wenetoklaksu z powodu TLS i innego rodzaju toksyczności.	211
Tabela 76. Postępowanie w przypadku możliwych interakcji produktu Venclxyto z inhibitorami CYP3A.	212
Tabela 77. Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (MZ 21/06/2021).	216
Tabela 78. Aktualnie obowiązujący program lekowy załącznik „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 21/06/2021).	231
Tabela 79. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.92 MZ 21/06/2021).	233
Tabela 80. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.103 MZ 21/06/2021).	237
Tabela 81. Wnioskowany program lekowy.	247
Tabela 82. Porównanie głównych kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego i obowiązujących programów lekowych leczenia chorych na oporną lub nawrotową CLL.	254

Spis Wykresów

Wykres 1. [REDACTED]	102
Wykres 2. [REDACTED]	108
Wykres 3. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON 2020).	140

Piśmiennictwo

- AOTMiT 005/2020** Calquence® (akalabrutynib) we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), leczenie dorosłych pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 005/2020. Data ukończenia: 19.02.2021
- Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RA-PORTY/2020_005.pdf
- Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 35/2021** Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf
- Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- AOTMiT AWA 294/2020** Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.49.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1). Data ukończenia: 27 stycznia 2021 r. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AWA/294_OT.4331.49.2020_Venclxyto_PBL_BIP.pdf
- Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG APPRAISAL PROCESS FREQUENTLY ASKED QUESTIONS. December 2018.
- AWMSG 2020** All Wales Medicines Strategy Group. Acalabrutinib (Calquence). Dostęp on-line po adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/acalabrutinib-calquence/>
- Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.

- Balikas 2014** Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Rossi D, Minga E, Villamor N, Larrayoz M, Kminkova J, Agathangelidis A, Davis Z, Tausch E, Stalika E, Kantorova B, Mansouri L, Scarfò L, Cortese D, Navrkalova V, Rose-Zerilli MJ, Smedby KE, Juliusson G, Anagnostopoulos A, Makris AM, Navarro A, Delgado J, Oscier D, Belessi C, Stilgenbauer S, Ghia P, Pospisilova S, Gaidano G, Campo E, Strefford JC, Stamatopoulos K, Rosenquist R; European Research Initiative on CLL (ERIC). Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015 Feb;29(2):329-36.
- BSH 2018** Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, Follows G, Fox CP, Iyengar S, Kennedy B, McCarthy H, Parry HM, Patten P, Pettitt AR, Ringshausen I, Walewska R, Hillmen P. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2018 Aug;182(3):344-359.
- CADTH 2016** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation. Final Recommendation for Ibrutinib (Imbruvica) for Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma (previously untreated). November 3, 2016. Dostępny pod adresem: <https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemia-previously-untreated-details>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE INITIAL RECOMMENDATION. Drug: Acalabrutinib (CALQUENCE). October 29, 2020.
- CADTH 2020a** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION. Drug: Acalabrutinib (CALQUENCE). November 17, 2020.
- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Project Number: PC0211-000. Acalabrutinib. Indications: As monotherapy for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy. Last Updated: March 11, 2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/acalabrutinib> Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- CADTH 2021a** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. Drug: Acalabrutinib (CALQUENCE). January 8, 2021
- Campo 2018** Campo E, Cymbalista F, Ghia P, Jäger U, Pospisilova S, Rosenquist R, Schuh A, Stilgenbauer S. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica*. 2018; 103(12):1956-1968.
- Cheson 2020** Cheson BD. A clinical perspective on minimal residual disease (MRD) assessment in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2020;18 Suppl 10(6):3-7.

- ChPL Adriblastina PFS 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Adriblastina PFS z dnia 08.04.2020 r. Dostępne online pod adresem: https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/adriblastina_pfs_ild_approved_07.07.2020.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Alexan 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Alexan z dnia 04.01.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Arzerra 2017** Charakterystyka produktu leczniczego Arzerra z dnia 22.08.2017 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arzerra>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Bendamustine Accord 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Bendamustine Accord z dnia 18.07.2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Bendamustine Glenmark 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Bendamustine Glenmark z dnia 14.04.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Bendamustine STADA 2018** Charakterystyka produktu leczniczego Bendamustine STADA z dnia 29.03.2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Bendamustine Zentiva 2018** Charakterystyka produktu leczniczego Bendamustine STADA z dnia 31.05.2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Biodribin 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Biodribin z dnia 05.07.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Bleomedac 2018** Charakterystyka produktu leczniczego Bleomedac z 12.2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Blitzima 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Blitzima z dnia 10.02.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blitzima>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Carbomedac 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Carbomedac z dnia 27.03.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.

- ChPL Carbo-
platin Accord
2019** Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Accord z dnia 05.04.2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Carbo-
platin Pfizer
2020** Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Pfizer z dnia 17.01.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Carbo-
platin-Ebewe
2020** Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe z dnia 26.02.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Cisplatin-
Ebewe 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe z dnia 23.11.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Cisplati-
num Accord
2020** Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatinum Accord z dnia 13.01.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Cytosar
2019** Charakterystyka produktu leczniczego Cytosar z dnia 18.04.2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Depo-
Medrol 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Depo-Medrol z dnia 17.03.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Detime-
dac 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Detimedac z dnia 12.10.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Doxoru-
bicin-Ebewe
2015** Charakterystyka produktu leczniczego Doxorubicin-Ebewe z dnia 02.10.2015 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Doxoru-
bicinum Ac-
cord 2018** Charakterystyka produktu leczniczego Doxorubicin Accord z dnia 07.12.2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Endoxan
2016** Charakterystyka produktu leczniczego Endoxan z dnia 28.03.2016 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.

- ChPL Epirubicin - Ebewe 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Epirubicin - Ebewe z dnia 20.11.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Epirubicin Accord 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Epirubicin Accord z dnia 05.04.2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Etoposid - Ebewe 2017** Charakterystyka produktu leczniczego Etoposid - Ebewe z dnia 28.11.2017 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Etopozyd Accord 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Etoposid Accord z dnia 29.03.2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Farmorubicin PFS 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Farmorubicin PFS z dnia 08.04.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Fludara Oral 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Fludara Oral z dnia 05.07.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Gazyvaro 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Gazyvaro z dnia 29.01.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Holoxan 2018** Charakterystyka produktu leczniczego Holoxan z dnia 19.05.2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Imbruvica 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) z dnia 26.02.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Lanvis 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Lanvis z dnia 06.03.2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Leukeran 2016** Charakterystyka produktu leczniczego Leukeran z dnia 11.02.2016 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.

- ChPL Mab-Campath 2012** Charakterystyka produktu leczniczego MabCampath z dnia 15.08.2012 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabcampath>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Mab-Thera 2021** Charakterystyka produktu leczniczego MabThera z dnia 25.03.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Medrol 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Medrol z dnia 25.11.2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Mercaptopurinum VIS 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Mercaptopurinum z dnia 28.10.2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Methotrexat Ebewe 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Methotrexat Ebewe z dnia 15.09.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Methotrexat Ebewe 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Methotrexat Ebewe z dnia 17.03.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Metotreksat Accord 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Metotreksat Accord z dnia 03.12.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Metypred 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Metypred z dnia 29.01.2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Oncaspar 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Oncaspar z dnia 21.01.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oncaspar>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Riximyo 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Riximyo z dnia 13.01.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/riximyo>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Solu-Medrol 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Solu-Medrol z dnia 16.02.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.

- ChPL Venclyxto 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Venclyxto z dnia 7.05.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Vincristine Teva 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Vincristine Teva z dnia 29.04.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Zavedos 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Zavedos z dnia 08.04.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ChPL Zydelig 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Zydelig (idelalizyby) z dnia 5.11.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zydelig>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- DGHO 2020** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). ICD-10 C91.1. Stand September 2020.
Dostępne online pod adresem: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- Didkowska 2016** Didkowska J, Wojciechowska U. 3.1. Zachorowalność na CLL. W: Przewlekła białaczka limfocytowa – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą. Biała Księga. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Warszawa 2016
Dostępne online pod adresem: https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_-_Przewlekla_bialaczka_limfocytowa.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.04.2021 r.
- EMA 2016** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi – stosowanie punktów końcowych typu PROs, dokument EMA z 2016 r.
Dostępne online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anti-cancer-medicinal-products-man_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.04.2021 r.
- EMA 2017** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. (a trakcie aktualizacji). Dostępne online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.04.2021 r.

- EMA Arzerra 2019** European Medicines Agency (EMA). Public statement: Arzerra, Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 28 February 2019. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- EMA Mab-Campath 2012** European Medicines Agency (EMA). Public statement: MabCampath (alemtuzumab), Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 14 August 2012. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-mabcampath-alemtuzumab-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- ESMO 2020** Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>.
- FILO 2020** Quinquenel A, Aurrant-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, de Guibert S, Delmer A, Dilhuydy MS, Feugier P, Fornecker LM, Ghez D, Guieze R, Laribi K, Leblond V, Leprêtre S, Letestu R, Lévy V, Nguyen-Khac F, Michallet AS, Tomowiak C, Tournilhac O, Ysebaert L, Troussard X. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *Hemasphere*. 2020;4(5):e473.
- GCLLSG 2016** Cramer P, Langerbeins P, Eichhorst B, Hallek M. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Eur J Haematol*. 2016 Jan;96(1):9-18.
- GELLC 2020** Medina Á, Ramírez Á, Hernández JÁ, Loscertales J, de la Serna J, Andreu R, Yáñez L, Terol MJ, González M, Delgado J, Abrisqueta P, Marco JAG, Muntanyola A, Alcoceba M, Serrano A, Espinet B, y Francesc Bosch MC. En nombre del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). GUÍA NACIONAL DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y LINFOMA LINFOCÍTICO. 4ª edición, abril 2020
- Gierczyński 2016** Gierczyński J, Gałązka-Sobotka M. 4. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia tytułem finansowania świadczeń medycznych u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 2013-2015. W: Przewlekła białaczka limfocytowa – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą. Biała Księga. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Warszawa 2016
Dostępne online pod adresem: https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_-_Przewlekla_bialaczka_limfocytowa.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.04.2021 r.
- GLOBOCAN 2021** WHO, International Agency for Research on Cancer. Baza danych GLOBAL CANCER OBSERVATORY - CANCER TODAY. Dostęp online: <https://gco.iarc.fr/>, data dostępu: 14.06.2021.

- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2020). Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-12-2020,6,29.html> , data dostępu: 14.06.2021.
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 07 mai 2021
Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3265516/fr/calquence-aca-labrutinib
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- HOVON 2020** Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) HOVON centraal bureau. Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom. Versiedatum: 10-02-2020. Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Autorisatiedatum revisie: 26 mei 2020.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 01.07.2021 r.
- ICD-11 2021** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. 05/2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 01.07.2021 r.
- IQWiG 2021** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-103] Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 15.03.2021
Dostęp on-line po adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-103.html>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- IQWiG 2021b** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-105] Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie; vorbehandelt) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 15.03.2021
Dostęp on-line po adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-105.html>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- IQWiQ 2021a** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-104] Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 15.03.2021
Dostęp on-line po adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-104.html>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.

- iwCLL 2018** Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760.
- Jeyakumaran 2016** Jeyakumaran D, Kempel A, Cote S. An Assessment of The Number of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Eligible For Front-Line Treatment But Unsuitable For Full-Dose Fludarabine Across The European Union. *Value in Health* 2016; 19(7): PA574-A575.
- KRN 2021** Krajowy Rejestr Nowotworów.
Dostępne online pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- KROHEM CLL 2017** Jakšić B, Pejša V, Ostojić-Kolonić S, Kardum-Skelin I, Bašić-Kinda S, Coha B, Gverić-Krečak V, Vrhovac R, Jakšić O, Aurer I, Sinčić-Petričević J, Načinović-Duletić A, Nemet D. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Krohem B-CLL 2017. Acta Clin Croat*. 2018 Mar;57(1):190-215.
- Le Bris 2016** Le Bris Y, Struski S, Guièze R, Rouvellat C, Prade N, Troussard X, Tournilhac O, Béné MC, Delabesse E, Ysebaert L. Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol*. 2017 Dec;35(4):664-670.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 21/06/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.
- NCCN 4.2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 4.2021 – April 29, 2021.
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Acalabrutinib (Calquence®) HTA ID: 20063
Dostęp on-line po adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/acalabrutinib-calquence-hta-id-20063/>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP
Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 11.07.2018r.

- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal. Acalabrutinib for untreated and treated chronic lymphocytic leukaemia. Final scope. March 2020.
- NICE 2020a** National Institute for Health and Care Excellence. Appraisal consultation document. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. December 2020
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance Published: 21 April 2021. Dostępne online pod adresem : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/resources/acalabrutinib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82609388451781> Data ostatniego dostępu : 25.04.2021 r.
- NICE 2021a** National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways. Lymphoid leukemia. NICE Pathway last updated: 31 March 2021. Dostępne online pod adresem: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers> Data ostatniego dostępu: 12.04.2021 r.
- NICE TA429** National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429> , data ostatniego dostępu: 14.06.2021.
- Owen 2018** Owen C, Gerrie AS, Banerji V, Assouline S, Chen C, Robinson KS, Lye E, Fraser G. Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Oncol.* 2018 Oct;25(5):e461-e474.
- PALG 2018** Polska Grupa ds. Białaczek Dorosłych. Ocena genetycznych i immunologicznych czynników rokowniczych i predykcyjnych odpowiedzi na leczenie chorych z oporną i nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową, w szczególności leczonych inhibitorami receptora B-komórkowego. Badanie obserwacyjne Polskiej Grupy ds. Białaczek Dorosłych (PALG). Protokół. Dostępne online pod adresem: <https://palg.pl/wp-content/uploads/2017/07/Protoko%CC%81%C5%82-badania-rrCLL-17p-09.10.2018.pdf> Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- PALG 2020** Polska Grupa ds. Białaczek Dorosłych. Ocena genetycznych i immunologicznych czynników rokowniczych i predykcyjnych odpowiedzi na leczenie chorych z oporną i nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową, w szczególności leczonych inhibitorami receptora B-komórkowego. Badanie obserwacyjne Polskiej Grupy ds. Białaczek Dorosłych (PALG). Aktualności. Dostępne online pod adresem: <https://palg.pl/ponowne-uruchomienie-projektu/> Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- PBAC 2020** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Acalabrutinib, Capsule 100 mg, Calquence®, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting. Data ostatniego dostępu: 09.04.2020 r.

- PBAC 2020a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Acalabrutinib, Capsule 100 mg, Calquence®, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting.
Data ostatniego dostępu: 09.04.2020 r.
- PTHIT-PALG-CLL 2016** Robak T, Hus I, Giannopoulos K, et al. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r — Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. Acta Haematol Pol. 2016; 47(3): 169–183.
- PTOK 2020** Hus I, Wołowicz D. Przewlekła białaczka limfocytowa. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020.
- Rai 2021** Rai KR, Stilgenbauer S. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Dostępne online w serwisie www.uptodate.com
Data ostatniego dostępu: 01.07.2021 r.
- Rai 2021a** Rai KR, Stilgenbauer S. Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia. Dostępne online w serwisie www.uptodate.com
Data ostatniego dostępu: 01.07.2021 r.
- Rai 2021b** Rai KR, Stilgenbauer S. Pathophysiology and genetic features of chronic lymphocytic leukemia. Dostępne online w serwisie www.uptodate.com
Data ostatniego dostępu: 01.07.2021 r.
- Robak 2020** Robak T, G. Nowotwory limfoproliferacyjne. 2.1. Przewlekła białaczka limfocytowa W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium. Acalabrutinib (Calquence). Indication: As monotherapy for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy. SMC ID: SMC2348
Dostęp on-line po adresie: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2348/>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- SMC 2021a** Scottish Medicines Consortium. Acalabrutinib (Calquence). Indication: As monotherapy or in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL). SMC ID: SMC2346
Dostęp on-line po adresie: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2346/>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.

- SMC 2021b** Scottish Medicines Consortium. Acalabrutinib (Calquence). Indication: As monotherapy or in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL). SMC ID: SMC2347
Dostęp on-line po adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2347/>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2021 r.
- Waweru 2020** Waweru C, Kaur S, Sharma S, Mishra N. Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(9):1481-1495.
- ZUS 2021** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 21.04.2021 r.