

Produkt leczniczy **Venclyxto[®]**
(wenetoklaks) w skojarzeniu
z obinutuzumabem w leczeniu
pacjentów z uprzednio nieleczoną
przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)
– analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana
a CERTARA Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, maj 2023

© Copyright by AbbVie sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

| | |
|---|-----|
| SPIS TREŚCI | 2 |
| LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY | 4 |
| INDEKS SKRÓTÓW | 5 |
| 1. Cel i metodyka | 9 |
| 2. Problem zdrowotny | 11 |
| 2.1. Wnioskowane wskazanie (populacja docelowa) | 11 |
| 2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego | 12 |
| 2.3. Etiologia i patogenezę | 12 |
| 2.4. Rozpoznawanie | 14 |
| 2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie | 16 |
| 2.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą | 19 |
| 2.7. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby zdrowotne | 23 |
| 2.8. Aktualne postępowanie medyczne | 26 |
| 2.9. Leczenie wspomagające | 29 |
| 2.10. Ocena odpowiedzi na leczenie | 30 |
| 2.11. Polska praktyka kliniczna | 31 |
| 2.12. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej | 33 |
| 2.13. Wielkość populacji docelowej | 43 |
| 3. Interwencja | 44 |
| 3.1. Informacje o ocenianej interwencji [2] | 44 |
| 3.2. Rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania ocenianej interwencji | 50 |
| 4. Interwencje opcjonalne | 56 |
| 4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp | 56 |
| 4.1. Uzasadnienie i podsumowanie wyboru komparatora | 56 |
| 4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych | 60 |
| 5. Efekty zdrowotne | 96 |
| 6. Rodzaj i jakość dowodów | 98 |
| 7. Podsumowanie APD – PICO(S) | 99 |
| 8. Zakres i kierunki analizy oceny technologii medycznej | 100 |
| 8.1. Analiza kliniczna | 100 |
| 8.2. Analiza ekonomiczna | 100 |
| 8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | 101 |
| 9. Załączniki | 103 |
| 9.1. [Redacted] | 103 |
| 9.2. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/WHO* | 110 |
| 9.3. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce | 111 |
| 9.4. Przegląd polskich rekomendacji refundacyjnych we wskazaniu: uprzednio nieleczona PBL | 125 |

| | | |
|-----|---------------------|-----|
| 10. | Piśmiennictwo..... | 126 |
| 11. | Spis tabel..... | 133 |
| 12. | Spis rysunków | 135 |

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

| | | |
|--------------------------|-----------------------------------|--|
| ZLECENIODAWCA | AbbVie sp. z o.o. | ul. Postępu 21 B, 02-676 Warszawa tel./fax: +48 22 372 78 - 00/01 Polska www.abbvie.pl |
| WYKONAWCA | Instytut Arcana a CERTARA Company | ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 Polska www.inar.pl |
| DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY | Maj 2023 r. | |

AUTORZY – Instytut Arcana

| | |
|---------------|--|
| [REDAKTOWANE] | Koncepcja analizy Opis problemu zdrowotnego Przegląd badań epidemiologicznych Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji Charakterystyka interwencji i komparatorów Opracowanie schematu PICOS Opracowanie dokumentu |
| [REDAKTOWANE] | Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koordynator prac |
| [REDAKTOWANE] | Współtworzenie koncepcji merytorycznej |

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *AbbVie sp. z o.o.*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|------------|--|
| ACS | American Cancer Society |
| AE | Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>) |
| AHS | Alberta Health Services |
| AIHA | Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ang. <i>Autoimmuno Hemolytic Anemia</i>) |
| AKAL | Akalabrutynib |
| AKAL ± OBI | Akalabrutynib ± Obinutuzumab |
| allo-HSCT | Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>) |
| ALT | Badanie aminotransferazy alaninowej |
| AML | Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>) |
| anty-CD20 | Przeciwciało monoklonalne anty-CD20 |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza problemu decyzyjnego |
| AST | Badanie enzymu wątrobowego - aminotransferaza asparaginianowa |
| ATM | Gen ATM (ang. <i>Ataxia-telangiectasia Mutated</i>) |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| Bcl-2 | Białko antyapoptotyczne Bcl-2 (ang. <i>B-cell Lymphoma 2</i>) |
| BCR | Receptor limfocyту B (ang. <i>B-cell receptor</i>) |
| BIA | Analiza wpływu na budżet |
| BR | Bendamustyna + Rytuksymab |
| BSC | Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>) |
| BSH | British Society for Haematology |
| BTK | Kinaza tyrozynowa Brutona |
| BTKi | Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CCR | Kladrybina + Cyklofosamid + Rytuksymab |
| CD20+ | Limfocyty B o immunofenotypie CD20+ |
| ChIG | Chlorambucyl + Obinutuzumab |
| CHMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CIRS | Ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>) |
| CIT | Immunochemioterapia (ang. <i>Chemoimmunotherapy</i>) |
| CK | Kariotyp złożony (ang. <i>Complex Karyotype</i>) |
| CLL | Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>) |
| CR | Całkowita odpowiedź (ang. <i>Complete Response/Remission</i>) |
| CrCl | Klirens kreatyniny (ang. <i>Creatinine Clearance</i>) |
| CT | Tomografia komputerowa (ang. <i>Computed Tomography</i>) |
| del | Delecja |
| del17p | Delecja chromosomu 17p |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| DLBCL | Chłoniak rozlany z dużych limfocytów B (ang. <i>Diffuse Large B-cell Lymphoma</i>) |

| | |
|----------|---|
| DNA | Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>) |
| EBM | <i>Evidence-Based Medicine</i> |
| ECOG | Skala sprawności chorego wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> |
| EFS | Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>Event-free Survival</i>) |
| eGFR | Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>) |
| EKG | Elektrokardiografia |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| ESMO | Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>) |
| FCR | Fludarabina + Cyklofosamid + Rytuksymab |
| FDA | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FISH | Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>) |
| FILO | <i>French CLL Study Group</i> |
| G-BA | <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> |
| G-CSF | Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. <i>Granulocyte-macrophage Colony-Stimulating Factor</i>) |
| g/dL | <gram na decylitr> |
| g/L | <gram na litr> |
| GCO | <i>Global Cancer Observatory</i> |
| GKS | Glikokortykosteroidy |
| GCLLSG | <i>German CLL Study Group</i> |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | <i>Haute Autorité de Santé</i> |
| Hb | Hemoglobina |
| HBcAb | Przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBc) |
| HBsAg | Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B |
| HDMP | Metyloprednizolon w dużych dawkach (ang. <i>High-dose Methylprednisolone</i>) |
| HDMP + R | Metyloprednizolon w dużych dawkach + Rytuksymab |
| HOVON | <i>Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland</i> |
| HSCT | Przeszczerpienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| HL | Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin Lymphoma</i>) |
| IARC-WHO | <i>The International Agency for Research on Cancer-World Health Organization</i> |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| Ig | Immunoglobuliny |
| IgHV | Region zmienny łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable region</i>) |
| IT | Małopłytkowość immunologiczna (ang. <i>Immune Thrombocytopenia</i>) |
| IN | Neutropenia immunologiczna (ang. <i>Immune Neutropenia</i>) |
| IV | Dożylnie (łac. <i>Intra Venous</i>) |
| IVIg | Wlew immunoglobuliny (ang. <i>Intravenous immunoglobulin</i>) |
| iwCLL | <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> |
| IQWiG | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> |
| kg | Kilogram |

| | |
|----------|---|
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| LDH | Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>) |
| MBL | Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa (ang. <i>Monoclonal B-cell Lymphocytosis</i>) |
| mg | Miligram |
| mies. | <miesiąc/-e/-y> |
| MOMP | Mitochondrialna permeabilizacja błony zewnętrznej (ang. <i>Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization</i>) |
| MP | Metylprednizolon |
| MRD | Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal Residual Disease</i>) |
| MRI | Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>) |
| mut | Mutacja |
| mutTP53 | Mutacja germinalna genu TP53 |
| µm | Mikrometr |
| NCCN | <i>The National Comprehensive Cancer Network</i> |
| NCI | <i>National Cancer Institute</i> |
| NCI-CS | <i>National Cancer Institute Comorbidity Score</i> |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| NIH-SEER | <i>National Institutes of Health-The Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> |
| NK | Komórki NK (ang. <i>Natural Killers</i>) |
| OBI | Obinutuzumab (Gazyvaro [®]) |
| OBS | Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia, AML</i>) |
| OeGHO | <i>Die Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie</i> |
| OR | Ogólna odpowiedź (ang. <i>Overall Response</i>) |
| ORR | Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>Overall Response Rate</i>) |
| OS | Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>) |
| OW NFZ | Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia |
| PALG | Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group-CLL</i>) |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PBL | Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL</i>) |
| PD | Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>) |
| PET | Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>) |
| PFS | Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression-free Survival</i>) |
| PICOS | <i>Population Intervention Comparison Outcome</i> , akronim populacja-interwencja-komparator-efekty zdrowotne |
| PL | Program Lekowy |
| PTAC | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> |
| PTHIT | Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| PLT | Trombocyty, tj. płytki krwi (ang. <i>Platelets</i>) |
| p.o. | Doustnie (z łac. <i>per os</i>) |
| PR | Częściowa odpowiedź (ang. <i>Partial Response/Remission</i>) |
| PR-L | Częściowa odpowiedź z limfocytozą (ang. <i>Partial Response/Remission with Lymphocytosis</i>) |
| PRCA | Aplazja czerwonych krwinek (ang. <i>Pure Red Cells Aplasia</i>) |

| | |
|-------------|---|
| PRO | Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. <i>Patient-reported outcome</i>) |
| QD | Raz na dobę (z łac. <i>Quaque Die</i>) |
| RB1 | Gen supresora nowotworów RB1 (ang. <i>Retinoblastoma 1</i>) |
| RCD | Rytuksymab + Cyklofosfamid + Deksametazon |
| RCT | Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>) |
| RQ PCR | Ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. <i>Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction</i>) |
| SAE | Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>) |
| SBU | Swedish Council on Technology Assessment in Health Care |
| SCIg | Immunoglobulina podawana podskórnio (ang. <i>Subcutaneously Immunoglobulin</i>) |
| SD | Stabilizacja choroby (ang. <i>Stable Disease</i>) |
| SEER | Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>) |
| SGMO | <i>Die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie</i> |
| SLL | Chłoniak z małych limfocytów B (ang. <i>Small Lymphocytic Lymphoma</i>) |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| SMPT | System monitorowania programów lekowych |
| SSH SGH SSE | <i>Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie; Société Suisse d'Hématologie; Società Svizzera di Ematologia; Swiss Society of Hematology</i> |
| TEAE | Zdarzenia niepożądane związane z terapią (ang. <i>Treatment-emergent Adverse Event</i>) |
| tj. | <to jest> |
| TLS | Zespół rozpadu guza (ang. <i>Tumor Lysis Syndrome</i>) |
| TK | Tomografia komputerowa (ang. <i>Computed Tomography, CT</i>) |
| TP53 | Gen kodujący białko p53 |
| TTNT | Czas do następnej terapii (ang. <i>Time To Next Treatment</i>) |
| tyg. | <tygodni> |
| UE | Unia Europejska |
| UK | <i>United Kingdom</i> |
| USA | <i>United States of America</i> |
| uMRD | Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (ang. <i>undetectable Minimal Residual Disease</i>) |
| URPLWMIPB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| VEN | Wenetoklaks (Venclxyto®) |
| VEN + OBI | Wenetoklaks + Obinutuzumab |
| VEN + R | Wenetoklaks + Rytuksymab |
| vs. | 'Kontra, przeciw, w stosunku do' (łac. <i>versus</i>) |
| wg | <według> |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| WHO 0-2 | Stan sprawności według WHO: 0-2 |
| WHO-UMC | <i>World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre</i> |
| wsp. | <współpracownik; współtwórca> |
| µl | Mikrolitr |

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto® (wenetoklaks, VEN), stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro®, OBI), u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6).

Aktualnie produkt leczniczy Venclyxto® (wenetoklaks, VEN), stosowany w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro®, OBI) finansowany jest w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Do terapii wenetoklaks + obinutuzumab kwalifikują się chorzy pod warunkiem spełnienia kryteriów ogólnych, bez względu na status delecji 17p (del17p)/mutacji w genie *TP53*, spełniający wszystkie kryteria szczegółowe tj. [4]:

- brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+,
- wyniki parametrów: a) CrCl (klirens kreatyniny): >30 ml/min oraz <70 ml/min lub
b) liczba punktów wg skali CIRS >6 ,
- ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.

Zatem poszerzenie finansowania terapii VEN+OBI, o jej refundację w populacji docelowej, będącej przedmiotem niniejszej analizy, oznacza dopełnienie możliwości zastosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w populacji chorych uprzednio nieleczonych z przewlekłą białaczką limfocytową.

Produkt leczniczy Venclyxto® jest lekiem przeciwnowotworowym, zawierającym substancję czynną wenetoklaks. Należy do grupy leków nazywanych „inhibitorami Bcl-2”. Stosowanym jest w leczeniu następujących nowotworów krwi u osób dorosłych:

- przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL)
- ostra białaczka szpikowa (OBS, ang. *acute myeloid leukemia*, AML).

W PBL lek stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub w monoterapii. Venclyxto® można stosować w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów wcześniej nieleczonych na PBL lub w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów poddanych co najmniej jednemu wcześniejszemu leczeniu. Obinutuzumab i rytuksymab są lekami immunoterapeutycznymi (leki, które działają w ramach układu odpornościowego organizmu) [1, 2].

W dniu 10 października 2012 r. obinutuzumab otrzymał status leku sierocego, na podstawie oznaczenia EU/3/12/1054, w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Wylącznieść rynkowa leku rozpoczęła się 24 lipca 2014 roku, wygaśnie w dniu 24 lipca 2024 roku [108, 109].

Venclyxto® można stosować w monoterapii:

- u pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi (delecja 17p lub mutacja *TP53*), których nie można leczyć lekami zwanymi inhibitorami szlaku sygnałowego receptora komórek B (ibrutinib i idelalizyb) lub gdy leki te przestały działać,
- u pacjentów, u których nie występują te zmiany genetyczne, gdy zastosowanie immunochemioterapii oraz inhibitora szlaku sygnałowego receptora komórek B nie zadziałało [1].

Istotną zaletą schematu VEN+OBI jest określony czas terapii, co jest możliwe dzięki utrzymywaniu się odpowiedzi na terapię po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia. Wenetoklaks podaje się (doustnie) przez łącznie 12 cykli, każdy cykl trwa 28 dni: 6 cykli w skojarzeniu z obinutuzumabem, a następnie 6 cykli stosowania

wenetoklaksu w monoterapii [2]. Określony czas terapii pozwala na skrócenie okresu ekspozycji pacjenta na lek, co wiąże się z ograniczeniem toksyczności.

Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu oceny technologii medycznych - HTA. Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań).

Określając poszczególne elementy schematu PICOS zgodnie z wytycznymi HTA [3] przedstawiono opis problemu zdrowotnego (z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych), opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego. W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, jak również przegląd produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej i kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Venclyxto®): lek dostępny bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (załącznik 9.1).

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *AbbVie sp. z o.o.*

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie (populacja docelowa)

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy Venclyxto® (wenetoklaks), stosowany w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro®, OBI), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6). Zatem poszerzenie finansowania terapii VEN+OBI o jej refundację w populacji docelowej, będącej przedmiotem niniejszej analizy, oznacza dopełnienie możliwości zastosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w populacji chorych uprzednio nieleczonych z przewlekłą białaczką limfocytową.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji, w proponowanym programie lekowym, dla terapii wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia to:

- 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+,
- 2) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.

Zleceniodawca wnioskuje o zmodyfikowanie szczegółowych kryteriów kwalifikacji w całej populacji wskazanej do programu lekowego dla terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia.

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Venclyxto® [2] jest zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz proponowanym programem lekowym.

Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w Załączniku 9.1.

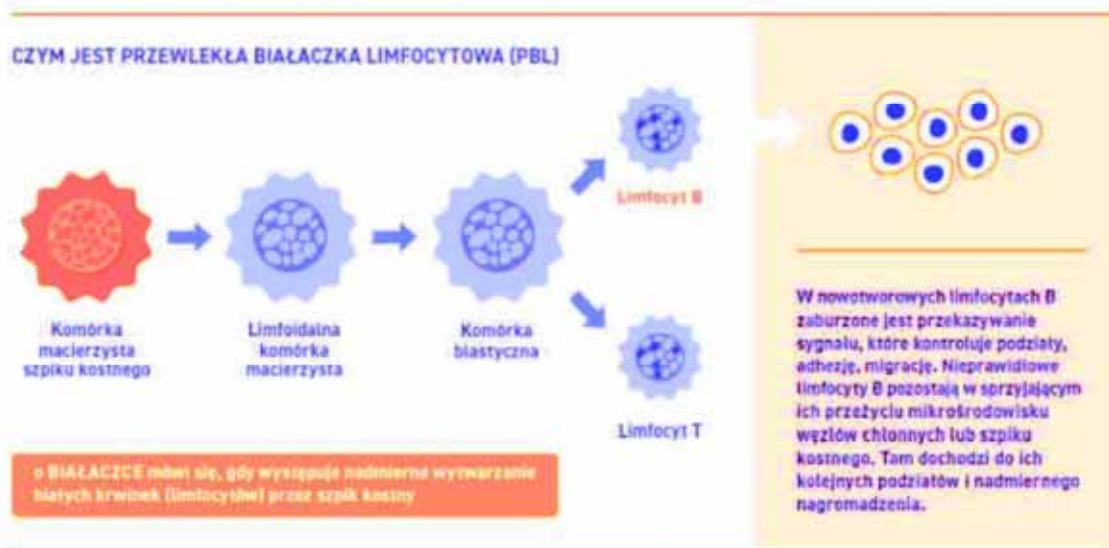
2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10 analizowane wskazanie refundacyjne zostało zdefiniowane jako **C91.1**: Przewlekła białaczka limfocytowa [5].

Przewlekła białaczka limfocytowa jest nowotworem układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się gromadzeniem sprawiających wrażenie dojrzałych morfologicznie, ale niesprawnych czynnościowo limfocytów B, we krwi obwodowej, szpiku kostnym, węzłach chłonnych i śledzionie [8].

Definicja chorób rzadkich mówi, że choroba rzadka występuje rzadziej niż w 5 przypadkach na 10 tysięcy osób. Zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi ok. 5 na 100 tysięcy, tak więc 10 razy rzadziej niż górna granica dotycząca definicji chorób rzadkich. Zgodnie z definicją, przewlekła białaczka limfocytowa spełnia kryterium chorób rzadkich [55].

Rysunek 1. Przewlekła białaczka limfocytowa [7]



Według klasyfikacji z 2008 roku PBL należy do nowotworów układu chłonnego wywodzących się z obwodowych limfocytów B [6]. W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO), ze względu na tożsamość biologiczną komórek, traktuje się ją łącznie z chłoniakiem z małych limfocytów (ang. *Small Lymphocytic Lymphoma*, SLL) jako CLL/SLL, definiowaną jako przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów [8]. Chłoniak z małych limfocytów B (SLL) to rzadsza, niebiałaczkowa postać PBL, identyczna morfologicznie i immunofenotypowo, cechująca się powiększeniem węzłów chłonnych i/lub śledziony, z limfocytosą krwi obwodowej $<5000/\mu\text{l}$, bez cytopenii spowodowanej nacieczeniem szpiku. W 20% przypadków ulega progresji do PBL [13].

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą postacią białaczki u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej. Jest to choroba dotycząca przede wszystkim osób powyżej 50 roku życia, częściej mężczyzn niż kobiet. Mediana wieku zachorowania wynosi 72 lata; może występować rodzinnie [13, 26].

2.3. Etiologia i patogeneza

W przewlekłej białaczce limfocytowej opisano liczne dysregulacje genetyczne i epigenetyczne, co znacznie przyczyniło się do poznania patomechanizmu choroby. Etiopatogeneza pozostaje jednak nadal nieznaną [8].

Poniżej opisano dysregulacje genetyczne i epigenetyczne PBL.

Receptor komórek B

Komórki PBL wywodzą się z limfocytów B i charakteryzują się ekspresją antygenów CD5, CD19, CD23 oraz słabą ekspresją antygeny CD20. W przebiegu choroby dochodzi do ich akumulacji w szpiku, krwi oraz narządach limfatycznych [10]. Receptor komórek B (ang. *B-cell receptor*, BCR) składa się z przeciwciała (wiążącego swoiste antygeny) i części przezbłonowej, która po aktywacji receptora pobudza kinazy białkowe przekazujące sygnał wewnątrzkomórkowo [8]. Białaczkowe limfocyty B charakteryzują się małą ekspresją powierzchniowych immunoglobulin wchodzących w skład receptorów komórek B [6].

Charakterystyczna dla PBL jest heterogenność części zmiennej łańcuchów ciężkich (ang. *immunoglobulin heavy chain variable region*, *IgHV*), pozwalająca wydzielić dwa typy choroby istotnie różniące się rokowaniem:

- z mutacjami genów *IgHV* - przebieg łagodny,
- bez mutacji genów *IgHV* - przebieg agresywny [8].

Nie wyjaśniono, czy przewlekła aktywacja BCR ma charakter autonomiczny, związany z wewnętrzną mutacją w obrębie receptora, czy jest raczej wywołana przez antygeny endogenne lub egzogenne [6].

Zmiany cytogenetyczne

Zmiany cytogenetyczne, najczęściej delecje (utruty) części ramion chromosomów, występują u ponad 80% chorych. Obserwuje się:

- delecję ramienia długiego chromosomu 13 (del13q14-23.1),
- delecję długiego ramienia chromosomu 11 (del11q22.3-q23.1),
- trisomię 12,
- delecję ramienia krótkiego chromosomu 17 (del17p13.1),
- delecję długiego ramienia chromosomu 6 (del6q21-q23) [8].

Tabela 1. Delecje części ramion chromosomów - opis [8, 11, 12, 54, 55]

| Delecje | |
|--------------------|--|
| <i>del13q</i> | Najczęściej delecja 13q jest monoalleliczna i występuje u chorych z mutacją genów <i>IgHV</i> . Delecja 13q często występuje jako jedyna aberracja chromosomowa, co sugeruje jej rolę na wczesnych etapach patogenezy. Obecność del13q jest z reguły markerem dobrego rokowania. Wyjątek stanowią przypadki, w których delecja obejmuje również gen supresora nowotworów <i>RBI</i> (retinoblastoma 1). |
| <i>del11q</i> | Delecja 11q pojawia się częściej u chorych z niezmutowaną konfiguracją genów <i>IgHV</i> i obejmuje gen <i>ATM</i> (ang. <i>ataxia-telangiectasia mutated</i>), który odpowiada za kontrolę cyklu komórkowego i mechanizm naprawy DNA. |
| <i>trisomia 12</i> | Trisomia chromosomu 12 występuje niezależnie od stanu mutacji <i>IgHV</i> . U chorych z trisomią 12 obserwuje się częstsze przypadki rozwoju wtórnych nowotworów i progresję PBL do agresywnego chłoniaka (zespół Richtera). |
| <i>del17p</i> | Delecja 17p pojawia się częściej u chorych z niezmutowaną konfiguracją genów <i>IgHV</i> i obejmuje gen <i>TP53</i> , który koduje czynnik transkrypcyjny o właściwościach supresora nowotworowego. Białko p53 aktywuje mechanizmy naprawy DNA lub indukuje apoptozę w zależności od skali uszkodzeń. Białko p53 jest regulatorem cyklu komórkowego i supresorem nowotworów, indukuje ekspresję genów dla mikro-RNA (<i>MIR34A</i> i <i>MIR34B/C</i>), które znajdują się odpowiednio w regionach 1p36 i 11q23. <i>MIR34A</i> jest uznawany za czynnik pośredniczący w proapoptotycznej aktywności p53. Chorych z del17p lub mutacją <i>TP53</i> charakteryzuje bardzo mała ekspresja genu <i>MIR34A</i> . Mała ilość <i>MIR34A</i> wiąże się z opornością na m.in. fludarabinę. Delecja 17p ma przeważnie charakter monoalleliczny, choć w ponad 80% przypadków drugi allel <i>TP53</i> ulega inaktywacji wskutek mutacji somatycznych. Przypadki z del17p lub/i mutacją somatyczną w <i>TP53</i> cechują niestabilny genom oraz złe rokowanie. Zmiany te wskazują na skrócony czas całkowitego przeżycia i wiążą się z opornością na chemioterapeutyki, co znacznie utrudnia leczenie. Jednak oporność na chemioterapię może rozwinąć się także u chorych z dzikim typem <i>TP53</i> . W takiej sytuacji często występują delecje 11q lub prawidłowy kariotyp. |

| Delecje | |
|--------------|---|
| del6q | Termin ten nie opisuje jednej choroby, ale grupę chorób. Delecje ramienia długiego chromosomu 6 to rzadko występujące zaburzenia, które wynikają z utraty części materiału genetycznego zlokalizowanego na jego długim ramieniu. Ciężkość objawów zależy od miejsca i rozmiarów delecji oraz utraconych genów. Najczęściej delecje te są przyczyną opóźnienia rozwoju, niepełnosprawności intelektualnej i pewnych zmian w wyglądzie. Skutki delecji są nieodwracalne, a leczenie pacjentów skupia się na postępowaniu objawowym i wspomagającym. |

Zmiany cytogenetyczne mają istotny wpływ na przebieg choroby oraz odpowiedź na leczenie. Trisomia chromosomu 12 nie jest czynnikiem obciążającym. Do niekorzystnych czynników prognostycznych zaliczamy del17p i del11q. Chorzy z del17p rokują najgorzej, a w del11q często występuje znaczne powiększenie węzłów chłonnych [8].

Defekty immunologiczne

Typowa dla chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową jest supresja układu odporności. Klinicznie jest ona często obserwowana nawet kilka lat przed ustaleniem rozpoznania i przejawia się częstym występowaniem infekcji wirusowych i bakteryjnych. Wraz z rozwojem choroby immunosupresja postępuje. Stopniowo zmniejszają się stężenia immunoglobulin we krwi (hipogammaglobulinemia). U chorych na PBL obserwuje się również dysfunkcje limfocytów T, zmniejszenie stężenia składowych dopełniacza oraz upośledzoną prezentację antygenów [8].

2.4. Rozpoznawanie

Badania laboratoryjne i obrazowe

W morfologii krwi u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową stwierdza się leukocytozę z limfocytozą (>5000/ μ l, przeciętnie ~30 000/ μ l), z przeważającymi małymi, dojrzałymi morfologicznie limfocytami i charakterystycznymi jądrami uszkodzonych limfocytów – tzw. cieniami Gumprechta (fragmenty rozpadłych komórek). Mogą także wystąpić: niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia. U chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową często występuje hipogammaglobulinemia, która może dotyczyć wszystkich klas immunoglobulin (Ig). Niekiedy zwiększają się: aktywność dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) i stężenie b2-mikroglobuliny, co jest niekorzystne rokowniczo [6, 13].

Limfocyty białaczkowe przypominają morfologią prawidłowe, dojrzałe limfocyty B. Są to małe komórki o wąskim rąbku cytoplazmy, zbitym jądrze z brakiem wyraźnego jąderka i zagęszczonej chromatyną. Oprócz nich można również znaleźć większe atypowe limfocyty lub prolimfocyty, ich odsetek nie może jednak przekraczać 55%, ponieważ wówczas rozpoznaje się przewlekłą białaczkę prolimfocytową [6].

W badaniach obrazowych można stwierdzić miejscową lub uogólnioną limfadenopatię i/lub hepatosplenomegalię [6].

Patomorfologia i biologia molekularna

W badaniu cytologicznym szpiku obserwuje się zwiększony odsetek limfocytów, przekraczający zwykle 30%. W zaawansowanych stadiach klinicznych prawidłowy układ krwiotwórczy jest wyparty przez klon białaczkowy. W trepanobiopsji naciekanie szpiku przez komórki nowotworowe może mieć charakter guzkowy, śródmiąższowy lub rozlany, co ma znaczenie rokownicze. W ocenie patomorfologicznej węzła chłonnego stwierdza się rozlane nacieki z małych limfocytów B, obraz zaś odpowiada chłoniakowi z małych limfocytów B [6].

Badanie immunofenotypowe krwi lub szpiku

Kryteria rozpoznania:

- limfocytoza krwi obwodowej $\geq 5000/\mu$ l, z przeważającą populacją morfologicznie dojrzałych, małych limfocytów, utrzymująca się przez ≥ 3 miesiące,

- potwierdzenie klonalności łańcuchów lekkich (κ albo λ) oraz charakterystycznego immunofenotypu krążących limfocytów B (koekspresja CD19, CD20, CD5 i CD23) za pomocą cytometrii przepływowej krwi obwodowej [13].

Badania cytogenetyczne i molekularne

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania cytogenetyczne w kierunku najczęstszych anomalii o znaczeniu rokowniczym: del13q, trisomia 12, del11q, del17p - metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*, FISH), a w razie ich/jej nieobecności - mutacji genu *TP53* (metodami biologii molekularnej). Obecność del17p i/lub mutacji genu *TP53* świadczy o niekorzystnym rokowaniu i oporności na standardową immunochemioterapię. Brak mutacji *IgHV* świadczy również o gorszym rokowaniu. Zaleca się przeprowadzenie badania w kierunku delecji 17p/mutacji *TP53* przed każdą kolejną linią leczenia [6, 13].

Tabela 2. Czynniki prognostyczne PBL^a [15]

| Metoda wykrywania | Zmienna prognostyczna | Kategoria ryzyka |
|---|--|---|
| Molekularne badanie cytogenetyczne – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescence in situ hybridisation</i> , FISH) ^b | del17p | Niekorzystne |
| | del11q | Niekorzystne |
| | +12 | Pośrednie |
| | normalny | Pośrednie |
| | del13q (jako jedyna nieprawidłowość) | Korzystne |
| Sekwencjonowanie DNA ^c | <i>TP53</i> | Typ dziki: Korzystne Mutacja: Niekorzystne |
| | <i>IgHV</i> | >2% mutacji: Korzystne Mutacja ≤2%: Niekorzystne |
| Stymulowany przez CpG kariotyp metafazy | CK ^d (≥3 niepowiązane aberracje chromosomów klonalnych w więcej niż jednej komórce w kariotypie) | Niekorzystne |

a Tabela zawiera przydatne informacje prognostyczne dotyczące przeżycia i czasu do progresji u pacjentów, którzy otrzymali leczenie oparte na immunochemioterapii. Znaczenie tych zmiennych prognostycznych u pacjentów leczonych terapią celowaną jest mniej dokładnie określone.

b Trwają formalne badania identyfikujące odsetek nieprawidłowych komórek zidentyfikowanych za pomocą FISH, chociaż wydaje się, że populacje poniżej 10% nie mają wpływu klinicznego, jak wskazano w tabeli. Obecność del11q i/lub del17p wiąże się z krótkim czasem przeżycia bez progresji choroby (PFS) przy chemioterapii i immunochemioterapii.

c Rearanżacje *IgHV* obejmujące VH3-21 mają złe rokowanie, nawet jeśli są zmutowane. Status mutacji *TP53* dostarcza również dodatkowych informacji prognostycznych dla FISH.

d CK opiera się na wynikach metafazowego kariotypowania komórek PBL stymulowanych CpG.

TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy

W praktyce klinicznej zazwyczaj nie ma potrzeby wykonywania tomografii komputerowej (TK, ang. *computed tomography*, CT) w celu ustalenia stadium klinicznego ani odpowiedzi na leczenie. Jest ona zwykle niezbędna w przypadku objawów sugerujących masywne zmiany węzłowe oraz przed zastosowaniem wenetoklaksu [6, 13]. W praktyce klinicznej w większości przypadków wystarczy wykonać radiogram klatki piersiowej i badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*, PET) nie ma zastosowania u chorych na PBL, z wyjątkiem przypadków podejrzenia lub transformacji Richtera [6].

Badanie histologiczne powiększonych węzłów chłonnych lub innych tkanek

Konieczne do rozpoznania PBL/SLL, jeśli nie ma monoklonalnej populacji limfocytów we krwi obwodowej lub w przypadku nietypowego immunofenotypu komórek a także w przypadku podejrzenia transformacji w agresywnego chłoniaka [13].

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Przebieg kliniczny przewlekłej białaczki limfocytowej jest bardzo różnorodny, co wynika z jej dużej heterogenności biologicznej. Około 30% chorych w chwili rozpoznania nie ma żadnych objawów choroby i zgłasza się do lekarza wyłącznie z powodu limfocytozy wykrytej w morfologii krwi obwodowej, zleconej jako rutynowe badanie kontrolne. U pozostałych chorych na PBL, objawy (zależnie od zaawansowania choroby), mogą być różne i niespecyficzne [6,13].

W praktyce klinicznej funkcjonują dwa systemy klasyfikacji PBL, które opracowano w latach 70. i 80. XX w. - Rai i wsp. oraz niezależnie Binet i wsp.. Systemy te określają wczesne (Rai 0, Binet A), pośrednie (Rai I/II, Binet B) i zaawansowane (Rai III/IV, Binet C) stadium choroby ze średnim czasem przeżycia odpowiednio: >10, 5-7, 1-3 lat. Klasyfikacje te umożliwiają podjęcie decyzji o wdrożeniu leczenia, ale nie określają indywidualnego ryzyka agresywnego przebiegu choroby w przypadku rozpoznania jej we wczesnym stadium [100].

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe:

- objawy nieswoiste (ogólne, 3 pierwsze to tzw. objawy B, u 5-10% chorych):
 - utrata masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 mies.,
 - gorączka ($>38^{\circ}\text{C}$) utrzymująca się ≥ 1 mies. (bez współistnienia zakażenia),
 - wzmożona potliwość zwłaszcza w nocy, bez współistnienia zakażenia, utrzymująca się przez >2 tyg.,
 - znaczne osłabienie (≥ 2 w skali sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG – skala załącznik: 9.2)
 - nadmierna męczliwość,
 - uczucie pełności w jamie brzusznej,
 - ból brzucha (objawy związane z powiększeniem śledziony) [13].

Objawy przedmiotowe:

- powiększenie węzłów chłonnych (u 50-90%) niebolesne, często symetryczne i w okolicy szyjnej (powiększone węzły mogą okresowo samoistnie się zwiększać i zmniejszać),
- powiększenie śledziony (u 25-55%),
- powiększenie wątroby (u 15-25%),
- powiększenie innych narządów limfatycznych (pierścienia Waldeyera),
- zajęcie narządów pozalimfatycznych (najczęściej skóry, u $<5\%$) [13].

Przebieg naturalny

Przebieg naturalny przewlekłej białaczki limfocytowej jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). U $<30\%$ chorych przebieg jest łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat. Zgony zwykle są związane z progresją PBL lub zakażeniem. Przewlekła białaczka limfocytowa może też przebiegać od początku agresywnie i prowadzić do zgonu w ciągu 2-3 lat. W 2% do 15% przypadków następuje transformacja w bardziej agresywnego chłoniaka (zespół Richtera). Transformację podejrzewa się w przypadku szybkiej progresji asymetrycznego powiększenia węzłów chłonnych, nacieku nietypowych narządów pozawęzłowych, wystąpienia objawów ogólnych lub nagłego i dużego zwiększenia aktywności LDH w surowicy lub hiperkalcemii [13].

Powikłania

Najczęstsze powikłania występujące w przewlekłej białaczce limfocytowej to zakażenia i cytopenie autoimmunologiczne, zwłaszcza niedokrwistość autoimmunohemolityczna i małopłytkowość immunologiczna, a także wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa czy nabyty obrzęk naczynioruchowy [13].

Tabela 3. Powikłania w PBL [6, 13]

| Powikłania: | |
|--------------------------------------|---|
| Autoimmunologiczne | <p><u>Niedokrwistość autoimmunohemolityczna</u> (ang. <i>autoimmune hemolytic anemia</i>, AIHA) to najczęstsze powikłanie, spowodowane obecnością autoprzeciwciał o swoistości przeciwytrycytarnej. Częstość jej występowania ocenia się na 5-10%. Czynnikiem sprzyjającym pojawieniu się AIHA jest obecność autoprzeciwciał, które wykrywa się bezpośrednim testem antyglobulinowym.</p> <p><u>Małopłytkowość immunologiczna</u> (ang. <i>immune thrombocytopenia</i>, IT) jest rozpoznawana u 1 do 5% pacjentów. W praktyce klinicznej nie istnieją wystarczająco czułe metody wykrywania przeciwciał przeciw płytkowych, dlatego diagnoza IT jest najczęściej rozpoznaniem z wykluczenia. Zaproponowano następujące kryteria diagnostyczne IT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szybkie (<2 tygodni) i znaczne obniżenie się liczby płytek krwi (<100 G/l oraz co najmniej połowa wyjściowej wartości), • prawidłowa lub wzmożona megakariopoeza w szpiku, • nieobecność splenomegalii oraz • niepoddanie pacjenta leczeniu cytostatycznym w poprzedzającym miesiącu. <p>Rzadko występującymi powikłaniami autoimmunizacyjnymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>aplazja czerwonych krwinek</u> (ang. <i>pure red cells aplasia</i>, PRCA) oraz • <u>neutropenia immunologiczna</u> (ang. <i>immune neutropenia</i>, IN). <p>Ich rozpoznanie jest trudne i wymaga oceny trepanobiopsatu szpiku, a także wykluczenia infekcji wirusowych i neutropenii polekowej. Nie ma jednoznacznie ustalonego sposobu postępowania w PRCA i IN.</p> |
| | <p><u>Nawracające zakażenia</u> obserwuje się u około 50% chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Stanowią one najczęstszą przyczynę zgonu pacjentów. Przyczynami są zaburzenia odporności związane nie tylko z białaczką, ale również z wiekiem, chorobami współistniejącymi i leczeniem przeciwnowotworowym. Spektrum zakażeń zależy od etapu klinicznego choroby.</p> <p><u>Zaburzenia odporności</u> występują u większości chorych na PBL. Dotyczą zarówno odporności <u>humoralnej</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zahamowanie proliferacji limfocytów B, • zaburzenia odpowiedzi na bodźce antygenowe, • zmniejszone wytwarzanie przeciwciał - hipogammaglobulinemia, <p>jak i odporności <u>komórkowej</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowa liczba i funkcja limfocytów T i komórek naturalnej cytotoxiczności (ang. <i>natural killer</i>, NK), • zaburzenia funkcji fagocytarnej, chemotaktycznej i bakteriobójczej, • zmniejszona liczba neutrofilów, • zmniejszone wytwarzanie enzymów: lizozymu, mieloperoksydazy i b-glukuronidazy przez monocyty, • zaburzenia funkcji układu dopełniacza i zmniejszenia stężenia jego składowych. <p>Zaburzenia w układzie odporności wpływają nie tylko na zwiększoną częstość zakażeń i osłabioną odpowiedź na szczepienia ochronne, ale również na rozwój powikłań autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów.</p> <p>U pacjentów nieleczonych lub otrzymujących leki alkilujące dominują przede wszystkim <u>zakażenia bakteryjne dolnych dróg oddechowych</u> wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>. Stosunkowo częsta jest reaktywacja <u>zakażeń wirusami Herpes</u>, najczęściej <i>Herpes zoster</i>. Analogi puryn istotnie zwiększają ryzyko <u>zakażeń bakteryjnych, grzybiczych</u> (<i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>), <u>wirusowych Herpes</u>, <i>Pneumocystis jiroveci</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>.</p> |
| Zespół (transformacja) Richtera | <p>Transformacja PBL do chłoniaka o wyższym stopniu złośliwości, chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (ang. <i>diffuse large B-cell Lymphoma</i>, DLBCL) lub chłoniaka Hodgkina (ang. <i>Hodgkin Lymphoma</i>, HL) występuje u 2-15% chorych. Transformacja do HL jest obecnie uznawana za odrębną jednostkę chorobową. Termin „zespół Richtera” oznacza transformację do DLBCL, która wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem. Czas przeżycia chorych wynosi zwykle 6-18 miesięcy. W większości przypadków do rozwoju zespołu Richtera dochodzi w wyniku transformacji klonu białaczkowego, ale u części pacjentów agresywny chłoniak jest innym niezależnym nowotworem - rokowanie jest wówczas lepsze.</p> |
| Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa | <p>Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z dojrzałych limfocytów B. Stanowi około 1% białaczek limfoidalnych - zachorowalność wynosi 0,3/100 tys. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (1,6 : 1). Podobnie jak PBL, jest to choroba najczęściej występująca u starszych ludzi. W momencie rozpoznania</p> |

| | |
|---|---|
| | (mediana wieku 69 lat) choroba jest często zaawansowana. Białaczka prolimfocytowa B - komórkowa cechuje się agresywnym przebiegiem klinicznym, opornością na chemioterapię i medianą całkowitego przeżycia wynoszącą około 3 lat. Czynnikiem złego rokowania jest obecność delekcji/mutacji <i>TP53</i> . |
| Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa | Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa (ang. <i>monoclonal B-cell lymphocytosis</i> , MBL) definiowana jest jako występowanie we krwi obwodowej klonalnych limfocytów B w liczbie mniejszej niż 5 G/l u osób bez objawów chorób limfoproliferacyjnych i autoimmunizacyjnych. Określenie „limfocytoza” i powyższe liczbowe kryterium rozpoznania odnosi się wyłącznie do klonalnych limfocytów B, w związku z czym u części osób z MBL ogólna liczba limfocytów we krwi obwodowej jest zwiększona, ale u części pozostaje ona w granicach normy. Częstość występowania MBL jest większa u osób starszych (zwłaszcza po 65. roku życia), u mężczyzn oraz u krewnych pierwszej linii chorych na PBL. |

Rokowanie

Opisano wiele parametrów klinicznych i laboratoryjnych, które korelują z niekorzystnym rokowaniem chorych na PBL. Najważniejszym z nich pozostaje stadium zaawansowania klinicznego, wprowadzona w 1975 roku klasyfikacja Raia oraz przedstawiona w 1981 roku klasyfikacja Bineta. Obie opracowano na podstawie wyników morfologii krwi i badania fizykalnego [6].

Tabela 4. Stopień zaawansowania klinicznego PBL wg klasyfikacji Rai [13, 14, 15]

| Stopień zaawansowania | Czynnik rokowniczy | Stan ryzyka | Mediana przeżycia (lata) |
|-----------------------|---|-------------|--------------------------|
| 0 | Limfocytoza limfocyty we krwi $>5 \times 10^3/L$ klonalnych komórek B i/lub $>40\%$ limfocytów w szpiku kostnym | Niski | >10 |
| I | Etap 0 z powiększonymi węzłami | Pośredni | >8 |
| II | Etap 0-I ze splenomegalią, hepatomegalią lub jedno i drugie | Pośredni | >8 |
| III | Etap 0-II z hemoglobiną $<11,0$ g/dL lub hematokrytem $<33\%^*$ | Wysoki | 6,5 |
| IV | Etap 0-II z małopłytkowością $<100\ 000/mm^3*$ | Wysoki | 6,5 |

* Cytopenie o podłożu immunologicznym nie są podstawą dla tych definicji etapów

Tabela 5. Stopień zaawansowania klinicznego PBL wg klasyfikacji Binet [13, 14, 15]

| Stopień zaawansowania | Czynnik rokowniczy | Mediana przeżycia (lata) |
|-----------------------|---|--------------------------|
| A | Hemoglobina ≥ 10 g/dL i małopłytkowość $\geq 100\ 000/mm^3$ oraz <3 powiększone obszary** | >10 |
| B | Hemoglobina ≥ 10 g/dL i małopłytkowość $\geq 100\ 000/mm^3$ oraz ≥ 3 powiększone obszary** | >8 |
| C | Hemoglobina <10 g/dL i/lub małopłytkowość $<100\ 000/mm^3$ oraz dowolna liczba powiększonych obszarów** | $>6,5$ |

** Jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę

Coraz częściej stosuje się uproszczoną trzystopniową klasyfikację Raia [6].

Tabela 6. Stopień zaawansowania klinicznego PBL wg zmodyfikowanej klasyfikacji Rai [14]

| Czynnik rokowniczy | Stopień zaawansowania |
|---|-----------------------|
| Limfocytoza bezwzględna $> 5,0$ g/L | Niskie ryzyko |
| Limfocytoza bezwzględna $>5,0$ g/L i limfadenopatia i/lub hepatosplenomegalia | Pośrednie ryzyko |
| Limfocytoza bezwzględna $>5,0$ g/L i anemia (<11 g/L) i/lub małopłytkowość (<100 g/L) | Wysokie ryzyko |

Inne czynniki rokownicze to m.in. typ nacieczenia szpiku, leukocytoza, czas podwojenia liczby limfocytów, markery surowicze (w tym LDH), cytogenetyczne i molekularne [13].

Czynniki o największym znaczeniu prognostycznym i predykcyjnym są: obecność delekcji 17p/mutacji *TP53* oraz stan mutacji genów dla części zmiennej łańcuchów ciężkich immunoglobulin (*IgHV*). Najgorszym rokowaniem obciążeni są pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją *TP53*. Czynnikiem związanym z niekorzystnym rokowaniem jest także brak mutacji genów dla *IgHV*, przyczyniający się do bardziej agresywnego przebiegu choroby, krótszego

czasu przeżycia i krótkiego czasu odpowiedzi na immunochemioterapię. Pacjenci, którzy mają zmutowane geny immunoglobulinowe mają lepsze rokowanie. Natomiast wyzwaniem jest leczenie pacjentów z niezmutowanymi genami immunoglobulinowymi [6, 23].

Delecja 17p lub mutacje *TP53* wiążą się z niekorzystnym rokowaniem, gorszą odpowiedzią na leki alkilujące, analogi puryn i krótkim czasem przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) oraz całkowitym czasem przeżycia. U chorych bez del17p, częstość występowania mutacji genu *TP53* wynosi około 5% [105].

Tabela 7. Czynniki wysokiego ryzyka PBL [7]

| Czynnik ryzyka | Częstość występowania (I linia leczenia) | Mediana czasu przeżycia* (I linia leczenia) |
|--------------------------------------|--|---|
| Delecja 17p | 5-8 % | <24 miesiące |
| Mutacja <i>TP53</i> | 4-5 % | 24-36 miesięcy |
| Oporność na leczenie analogami puryn | 5 % | <24 miesiące |
| Szybki nawrót choroby (<24/36 mies.) | 14 % | <24 miesiące |

* wartość mediany czasu przeżycia oznacza czas obserwacji, do którego u połowy obserwowanych pacjentów w danej grupie wystąpił zgon, a połowa pacjentów nadal żyje

Przewlekła białaczka limfocytowa cechuje się bardzo heterogennym przebiegiem klinicznym. Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5-7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia 3-8 lat i zależy od wielu czynników. Czas przeżycia chorych waha się między mniej niż rok czy 2 lata do ponad 15, a leczenie, z wyjątkiem allo-HSCT, nie prowadzi do jej wyleczenia [6, 13].

Chorobowość i śmiertelność z powodu PBL nie wynikają jedynie z samej choroby, ale również z zakażeń, powikłań autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów. Ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (guzów litych lub chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej i cechuje je bardziej agresywny przebieg. Do najczęściej występujących nowotworów należą: rak skóry, płuca, jelita grubego, nerki i gruczołu krokowego. Leczenie jest takie samo jak w przypadku guzów pierwotnych. Nie ma określonych zasad prowadzenia badań przesiewowych w celu wczesnego wykrycia wtórnych nowotworów u chorych na PBL, ale ważna jest świadomość zarówno hematologów, onkologów, jak i lekarzy pierwszego kontaktu oraz samych pacjentów w zakresie czynników ryzyka i wagi odpowiedniej profilaktyki [6, 13].

Pomimo znacznego poszerzenia listy opisanych markerów prognostycznych przewlekłej białaczki limfocytowej, ciągle poszukiwane są nowe, które mogłyby stać się równocześnie nowymi celami terapeutycznymi a tym samym zwiększyć skuteczność terapii [26].

2.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6), zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego.

Populacja docelowa wskazana we wniosku zawiera się we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Venclyxto® zamieszczonym w jego charakterystyce [3].

Dane epidemiologiczne

Poniżej zaprezentowano dostępne w literaturze dane dotyczące zapadalności, chorobowości i zgonów w przewlekłej białaczce limfocytowej na świecie i w Polsce.

Nie odnaleziono odsetka pacjentów bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6) wśród pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) w Polsce.

Dane epidemiologiczne zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet (BIA). Szczegółowe kalkulacje przedstawiono także w kalkulatorze dołączonym do analizy BIA – arkusz „Epidemiologia” [46].

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką w Europie oraz USA i stanowi ok. 30% przypadków białacek w tych regionach geograficznych. Stosunek zachorowań mężczyzn do zachorowań kobiet waha się od 1,3 : 1 do 1,7 : 1. W Europie współczynnik zachorowań wynosi dla mężczyzn 5,87 na 100 000 populacji rocznie i 4,01 dla kobiet [27].

Zachorowalność/zapadalność roczna na PBL wynosi 4,2/100 tys. i wzrasta wraz z wiekiem. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 67-72 lat; w 10-15% przypadków w wieku <50. r.ż. Choroba dotyka dwa razy częściej mężczyzn niż kobiety [53].

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą ludzi starszych z medianą wieku w momencie rozpoznania wynoszącą 70 lat. Nierzadkie są jednak rozpoznania u osób w trzeciej dekadzie życia. Częstość zachorowań wzrasta z wiekiem i u osób >80 r.ż. wynosi >30 przypadków na 100 000 [27].

Choroba ta znacznie rzadziej występuje w populacji azjatyckiej. Częstość zachorowań w Afryce jest wyższa niż w Azji, ale niższa niż na półkuli północnej. Badania populacyjne wskazują, że różnice te wynikają z czynników genetycznych, a nie środowiskowych. Choroba częściej występuje u krewnych pierwszego stopnia chorych na PBL. Nie jest chorobą dziedziczną, jednak niektóre polimorfizmy genów usposabiają do jej częstszego rodzinnego występowania. Wpływ czynników genetycznych sprawia, że ryzyko zachorowania w rodzinach chorych na PBL jest 6-9-krotnie większe niż w ogólnej populacji. Wyniki badań z udziałem bliźniąt jednojajowych z rozpoznaniem PBL wskazują, że mutacje prowadzące do rozwoju choroby występują w późnym okresie życia. W związku tym PBL nawet u bliźniąt jednojajowych ma różny profil genetyczny [27].

W celu zidentyfikowania danych epidemiologicznych dla przewlekłej białaczki limfocytowej przeszukano następujące bazy danych i rejestry:

- NIH-SEER, Global Cancer Observatory (GCO) we współpracy z Globocan,
- IARC (The International Agency for Research on Cancer – WHO),
- ORPHANET,
- American Cancer Society (ACS),
- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN).

Dane światowe i europejskie

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką w zachodniej cywilizacji, z liczbą 5/100 000 nowych przypadków rocznie (dane z amerykańskiego rejestru SEER). Zachorowalność u mężczyzn wynosi 6,8/100 000, u kobiet zaś 3,5/100 000. Roczna śmiertelność z powodu PBL wynosi 1,1/100 000 [52].

American Cancer Society (ACS) szacuje, że w 2023 roku, w Stanach Zjednoczonych liczba nowych przypadków zachorowań na PBL wyniesie 18 740, zgonów zaś 4 490. Wg szacunków ACS ryzyko zachorowania na PBL w ciągu całego życia u przeciętnej osoby wynosi około 1 na 175 (0,57%) [43].

Zapadalność – nowe przypadki

Według danych Global Cancer Observatory (GCO) [28] szacowana liczba nowych przypadków białaczki (ICD-10: C91-95) na 2000 rok na świecie wyniosła 474 519 osób, w tym 100 020 osób w Europie [29]. 5-letni współczynnik chorobowości wg danych GCO i Globocan na świecie wyniesie 1 340 506, w Europie zaś 292 006 [30, 31].

Według danych NIH oraz SEER szacunkowa liczba nowych przypadków zapadalności na PBL w 2022 roku wyniosła 20,160 czyli 1,1% wszystkich nowych przypadków raka [42].

Umieralność

Według danych Global Cancer Observatory (GCO) szacowana liczba zgonów na białaczki (ICD-10: C91-95) w 2000 roku na świecie wyniosła 311 594 osób [32], w tym 62 262 osób w Europie [33]. Według danych NIH oraz SEER

szacunkowa liczba zgonów z powodu PBL w 2022 roku wyniosła 4,410 czyli 0,7% wszystkich przypadków raka [34].

W tabeli poniżej przedstawiono szacowaną liczbę nowych przypadków zapadalności na białaczkę oraz liczbę zgonów w latach 2020 – 2040 w Europie i na świecie wg danych GCO i IARC (*The International Agency for Research on Cancer – WHO*).

Tabela 8. Szacowana liczba nowych przypadków zapadalności na białaczkę oraz zgonów na tę chorobę, na lata 2020-2040, Europa, świat [34, 35, 36, 37]

| Lata | Zapadalność (tys.) | | Zgony (tys.) | |
|------|--------------------|--------|--------------|--------|
| | Świat | Europa | Świat | Europa |
| 2020 | 475 | 99,9 | 312 | 62,2 |
| 2025 | 525 | 106 | 349 | 67,0 |
| 2030 | 579 | 111 | 389 | 72,3 |
| 2035 | 635 | 117 | 434 | 77,9 |
| 2040 | 629 | 122 | 479 | 83,1 |

Chorobowość – istniejące przypadki

Współczynnik chorobowości (rozpowszechnienia) na przewlekłą białaczkę limfocytową na świecie, zgodnie z danymi opublikowanymi na stronie ORPHANET [55], wynosi 1-5/10 000.

Dane polskie

Zapadalność – nowe przypadki

Według danych *Global Cancer Observatory*, GCO [38] szacowana liczba nowych przypadków białaczki (ICD-10: C91-95) na 2000 rok w Polsce wyniosła 4 545.

W *Krajowym Rejestrze Nowotworów* (KRN) dostępne są dane dotyczące zapadalności i śmiertelności z powodu białaczki limfatycznej (ICD-10: C.91) bez wyszczególnienia na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C.91.1) [45].

W publikacji Didkowska 2016 odnotowano liczbę zachorowań, współczynnik surowy (wsp. surowy) i standaryzowany (wsp. stand.) zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów [117].

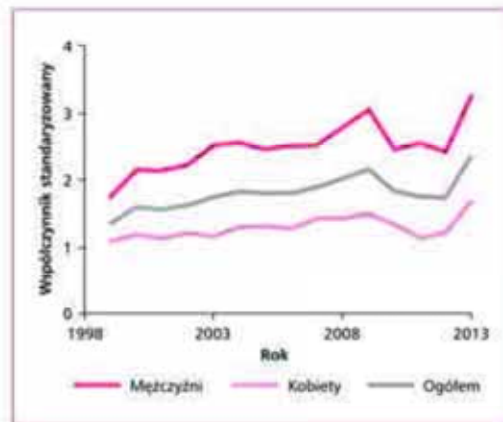
Tabela 9. Liczba zachorowań, współczynnik surowy i standaryzowany zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013 według danych KRN [115]

| Rok | Ogółem | | |
|------|--------|---------------------|-----------------------------|
| | Liczba | Współczynnik surowy | Współczynnik standaryzowany |
| 1999 | 782 | 2,0 | 1,4 |
| 2000 | 936 | 2,4 | 1,6 |
| 2001 | 916 | 2,4 | 1,6 |
| 2002 | 981 | 2,6 | 1,6 |
| 2003 | 1055 | 2,8 | 1,7 |
| 2004 | 1142 | 3,0 | 1,8 |
| 2005 | 1126 | 3,0 | 1,8 |

| | | | |
|------|------|-----|-----|
| 2006 | 1172 | 3,1 | 1,8 |
| 2007 | 1211 | 3,2 | 1,9 |
| 2008 | 1336 | 3,5 | 2,0 |
| 2009 | 1469 | 3,9 | 2,2 |
| 2010 | 1272 | 3,3 | 1,8 |
| 2011 | 1234 | 3,2 | 1,8 |
| 2012 | 1257 | 3,3 | 1,7 |
| 2013 | 1749 | 4,5 | 2,4 |

W Polsce PBL (ICD-10: C91.1) jest najczęstszym typem spośród białaczek limfatycznych (ICD-10: C91) i w 2013 roku stanowiła prawie 80% zachorowań na wszystkie białaczki limfocytowe u obu płci. Wśród wszystkich zachorowań na białaczki (C91–C95) PBL (C91.1) stanowiła około 48% zachorowań. W obserwowanym okresie zachorowalność na PBL charakteryzuje rosnący trend w populacji mężczyzn i kobiet (Rysunek 2) [115].

Rysunek 2. Trendy zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013 na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [115]



Chorobowość – istniejące przypadki

Informacje na temat liczby dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zaczerpnięto z analiz weryfikacyjnych dla produktu Imbruvica® (zlecenie nr 56/2016 [116] i zlecenie nr 73/2022) [117].

Opublikowane dane pochodzące z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczyły odnotowanej w latach 2012-2021 liczby dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10 C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa. Dane dla lat 2012-2013 zaczerpnięto z AWA z 2016 roku [116], natomiast dla lat 2014-2021 z AWA z 2022 roku [117].

Tabela 10. Liczba dorosłych pacjentów z PBL ogółem w latach 2012-2021

| Rok | Liczba dorosłych pacjentów z PBL ogółem |
|------|---|
| 2012 | 12 656 |
| 2013 | 13 581 |
| 2014 | 15 711 |
| 2015 | 16 668 |
| 2016 | 17 945 |
| 2017 | 18 866 |
| 2018 | 19 764 |
| 2019 | 20 772 |
| 2020 | 19 996 |

2021

20 464

Umieralność

Szacowana liczba zgonów, wg danych z GCO, na białaczkę (ICD-10: C91-95) w 2000 roku w Polsce wyniosła 3 397 [39].

Dane na temat liczby zgonów spowodowanych PBL w latach 2002-2013 w Polsce zaczerpnięto z rajowego Rejestru Nowotworów zawarte w publikacji Didkowska 2016 [115] oraz z danych Głównego Urzędu Statystycznego [118].

Tabela 11. Liczba zgonów z powodu C91.1 – dane z GUS i KRN [115, 118].

| Rok | Zgony z powodu C91.1 | |
|------|----------------------|------------|
| | Dane z GUS | dane z KRN |
| 2002 | 655 | 690 |
| 2003 | 648 | 636 |
| 2004 | 667 | 691 |
| 2005 | 716 | 756 |
| 2006 | 785 | 760 |
| 2007 | 778 | 830 |
| 2008 | 861 | 875 |
| 2009 | 855 | 861 |
| 2010 | 854 | 893 |
| 2011 | 951 | 937 |
| 2012 | 908 | 988 |
| 2013 | 1 004 | 1 004 |

W tabeli poniżej przedstawiono szacowaną liczbę nowych przypadków zapadalności na białaczkę oraz liczbę zgonów w latach 2020–2040 w Polsce wg danych GCO i IARC (*The International Agency for Research on Cancer – WHO*) [40, 41].

Tabela 12. Szacowana liczba nowych przypadków zapadalności na białaczkę oraz zgonów na tę chorobę, na lata 2020-2040, Polska [40, 41]

| Lata | Zapadalność (tys.) | Zgony (tys.) |
|------|--------------------|--------------|
| 2020 | 4,55 | 3,40 |
| 2025 | 4,88 | 3,77 |
| 2030 | 5,22 | 4,15 |
| 2035 | 5,53 | 4,52 |
| 2040 | 5,78 | 4,80 |

2.7. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby zdrowotne

Przewlekła białaczka limfocytowa należy do chorób o przedłużonym przebiegu naturalnym, jednak z uwagi na wysoką heterogenność choroby, przebieg kliniczny oraz rokowanie, mogą być bardzo odmienne dla indywidualnych chorych. Część pacjentów przeżywa długi okres, nie wymagając leczenia, podczas gdy inni umierają szybko, pomimo agresywnej terapii [100].

PBL jest chorobą nieuleczalną przy zastosowaniu obecnie dostępnych sposobów leczenia. Celem terapii jest kontrola progresji choroby (PFS), przedłużenie życia oraz poprawa jego jakości [100, 102]. Najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów są nawracające zakażenia, które obserwuje się u około 50% chorych na PBL. Przyczynami są

zaburzenia odporności związane nie tylko z białaczką, ale również z wiekiem, współistniejącymi chorobami (np. cukrzyca, niewydolność nerek) i leczeniem przeciwnowotworowym. Zaburzenia odporności występują u większości chorych na PBL i wpływają nie tylko na zwiększoną częstość zakażeń i osłabioną odpowiedź na szczepienia ochronne, ale również na rozwój powikłań autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów [6]. U pacjentów w zaawansowanych stadiach rozwija się ostatecznie oporna na leczenie choroba i niewydolność szpiku. W niektórych przypadkach dochodzi do progresji choroby do postaci histopatologicznie bardziej złośliwej (transformacja w zespół Richtera) [100, 102]. Do czynników pogarszających jakość życia w przebiegu PBL należą m.in. starszy wiek, choroby współistniejące czy prowadzone leczenie [103, 104].

Przewlekła białaczka limfocytowa znacząco wpływa na pogorszenie jakości życia z powodu objawów samej choroby, toksyczności z zastosowanej terapii oraz utrudnionego funkcjonowania społecznego z nieuleczalną chorobą. Ponieważ mediana wieku w chwili rozpoznania PBL to 65 lat, pacjenci często muszą jednocześnie stawić czoła powyższym problemom oraz innym dolegającym im schorzeniom [103, 104]. Współistniejące choroby, klasyfikowane jako niekorzystne czynniki prognostyczne, wiążące się z krótszym przeżyciem całkowitym, z jednej strony ograniczają możliwość stosowania niektórych, bardziej agresywnych form terapii, a z drugiej strony związane są z koniecznością stosowania dodatkowych leków, które mogą wchodzić w interakcję z terapiami stosowanymi w leczeniu PBL, przez co nierzadko stają się przyczyną zaniechania terapii PBL [106].

W 2013 roku *Satram-Hoang* i wsp. przeprowadzili analizę danych z rejestru SEER, wskazując, że w grupie 8 343 pacjentów z PBL w wieku >66 lat ponad 88% doświadczało co najmniej jednej dysfunkcji narządowej lub układowej opisaną skalą CIRS (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*).

W ramach analizy wpływu na budżet [46] przeprowadzono wyszukiwanie danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania chorób współistniejących wśród pacjentów z PBL



Wśród najczęściej występujących schorzeń towarzyszących, w analizie danych *Satram-Hoang 2013*, wymieniono: choroby układu krążenia i choroby kardiologiczne, endokrynologiczne i/lub metaboliczne, a także choroby układu moczowo-płciowego, układu mięśniowo-szkieletowego oraz choroby oddechowe, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc [107]. Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową często doświadczają też zaburzeń o podłożu psychicznym, jak lęk, depresja, zaburzenia snu, utrudnione funkcjonowanie społeczne, czy też zaburzeń o podłożu somatycznym, tj. nudności, wymioty, utraty apetytu, dolegliwości bólowe. Chorzy skarżą się także na zmęczenie uniemożliwiające codzienne funkcjonowanie. Pod względem emocjonalnym pogorszenie jakości życia jest również niezwykle istotne w przypadku młodszych pacjentów. Nawet w grupie zdiagnozowanej, ale nielezionej, pogorszenie jakości życia może prowadzić do depresji i lęku spowodowanego świadomością choroby i możliwym jej rozwojem, a także leczeniem. Niektóre badania wskazują, że nawet około 1/4 takich pacjentów wymaga stosowania leków przeciwłękowych, podczas gdy w grupie leczonej podanie anksjolityków jest konieczne tylko u 15% chorych [103].

Pacjenci hematologiczni po usłyszeniu diagnozy znajdują się w zupełnie nowej sytuacji, co może powodować pojawienie się wielu nowych wyzwań wymagających adaptacji. Zmiany dotyczą życia codziennego, obejmują reorganizację dotychczasowego trybu życia prywatnego i zawodowego [102].

Fundacja OnkoCafe przeprowadziła badanie z ankietowe adresujące poszczególne trudności z jakimi mierzą się lekarze specjaliści (n=34), pacjenci (n=108) i ich opiekunowie (n=101). Ponad 60% pacjentów oceniło swoją jakość życia jako przeciętnie lub ponadprzeciętnie zadowolającą. Zapytani jednak o to, czy diagnoza i proces leczenia przyczyniły się do pogorszenia jakości ich życia, w aż 97% przypadków odpowiedzieli twierdząco. Większość uznała tę negatywną zmianę za znaczącą. Prawie co czwarty pacjent uznał, że choroba w jego życiu zmieniła wręcz wszystko [102].

Rysunek 3. Wynik badania ankietowego Fundacji OnkoCafe [102]



Negatywnej zmianie ulega również dotychczasowy sposób funkcjonowania chorych w społeczeństwie. Wśród pacjentów, niemal 60% (n=60) deklaruowało całkowitą bądź częściową rezygnację z aktywności społecznych. Najczęściej wskazywali oni na rezygnację ze spotkań ze znajomymi/rodziną (29%), a także rezygnację z realizacji swoich zainteresowań, uprawiania sportu (18%) czy rozwoju osobistego (13%) [102].

Choroba hematologiczna zmienia życie nie tylko chorego, ale i jego bliskich, a zwłaszcza opiekunów. Zapytani w ankiecie opiekunowie, jak sprawowanie opieki nad pacjentem wpływa na ich życie osobiste, w większości przypadków wskazywali na całkowitą rezygnację z wyjazdów wypoczynkowych (56%), jak również rezygnację z dodatkowych inwestycji (54%). Ze względu na chorobę pacjenta nierzadko odkładają w czasie możliwość awansu w pracy (35%) oraz swoją dalszą edukację (24%). Wyniki ankiety pokazują, że wśród opiekunów 46% badanych zmuszonych było do redukcji godzin pracy, a 55% wybiera opcję korzystania ze zwolnień w momencie, kiedy opieka nad pacjentem wymaga większego poświęcenia czasowego niż na co dzień. Wystąpienie choroby często wiąże się ze zmianami w statusie ekonomicznym. Wynika to przede wszystkim z dwóch aspektów – ograniczenia możliwości zarobkowania oraz zwiększenia wydatków na zdrowie. Zdecydowana większość respondentów zarówno wśród pacjentów (89%), jak i opiekunów (80%) zgodnie deklaruje, że w wyniku wystąpienia choroby zwiększyły się ich wydatki. Dla niemal 22% opiekunów opieka nad chorym przyczyniła się również pośrednio do zmian w życiu uczuciowym [102].

Badanie ankietowe zwróciło także uwagę na komunikację na linii lekarz – pacjent, która jest niezwykle istotną częścią terapii. Aby komunikacja przebiegała w sposób prawidłowy niezbędny jest wystarczający czas, jaki lekarze mogą poświęcić pacjentom. Zarówno pacjenci, jak i lekarze zapytani o to, ile czasu mają na spokojną rozmowę, w ponad 60% przypadków odpowiedzieli, że wizyta trwa średnio od 5 do 15 minut (62% pacjentów i 61% lekarzy). Nierzadko, a w opinii lekarzy to nawet co piąty przypadek, wizyty trwają zaledwie 5 minut. Nie dziwi więc, że około 60% pacjentów i lekarzy uznaje czas wizyty za zdecydowanie niewystarczający do poruszenia istotnych kwestii. Z perspektywy pacjentów najbardziej uciążliwy jest brak czasu na przedstawienie dokładnych informacji

na temat swojego zdrowia (40%). Pacjenci zauważają też (28%), że natłok trudnych emocji może być dodatkowym elementem ograniczającym możliwość skupienia się i zapamiętanie wszystkich przekazywanych informacji. Z kolei lekarze hematologów do najczęstszych trudności zaliczyli: przekazywanie informacji o pogorszeniu stanu zdrowia lub niepomyślnym rokowaniu (38%) oraz negatywne/bierne nastawienie pacjenta do procesu terapeutycznego (35%). Spośród badanych lekarzy, 18% ankietowanych, wskazało dodatkowo jako trudność postawę pacjenta budującego przekonania na temat leczenia i postawy lekarzy na podstawie mediów niepopartych faktami [102].

Prof. Iwona Hus w rozmowie z Katarzyną Pinkosz o nowych opcjach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, zaznacza, że celem leczenia PBL jest wprowadzenie pacjenta w jak najdłuższy stan remisji. Terapie, które stosuje się w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, to w większości przypadków terapie przewlekłe, stąd ważne jest osiągnięcie jak najdłuższego czasu do progresji choroby. PBL to choroba osób starszych, dlatego bardzo ważny jest jak najdłuższy czas bez leczenia. Terapie akalabrutynibem oraz ibrutynibem, gdzie leczenie stosuje się do wystąpienia progresji choroby (najczęściej kilka lat) stanowią niewątpliwie większe obciążenie dla płatnika publicznego niż terapie ograniczone w czasie takie jak wenetoklaks, gdzie czas trwania leczenia wynosi w przybliżeniu 12 miesięcy. Zatem wprowadzenie do finansowania VEN+OBI pozwoli nie tylko skrócić czas trwania leczenia, ale jednocześnie precyzyjnie oszacować jego koszty w porównaniu z innymi terapiami celowanymi. Ponadto, wenetoklaks jest lekiem doustnym, obinutuzumab podaje się dożylnie, stąd jedynie pierwsze 6 miesięcy związane jest z pobytem w szpitalu, podczas gdy później przyjmuje się tylko wenetoklaks, leczenie można prowadzić tylko ambulatoryjnie [110].

Prof. Krzysztof Giannopoulos w wywiadzie dla Hematoonkologia.pl mówi wprost, że największą niezaspokojoną potrzebą w hematologii jest pierwsza linia leczenia PBL. „Polscy pacjenci chorzy na PBL, mający gorsze lub złe rokowanie, nie są obecnie leczeni zgodnie z rekomendacjami ESMO. Patrząc jednak na pewną konsekwencję w decyzjach refundacyjnych (najpierw staramy się zabezpieczyć potrzeby pacjentów nawrotowych, a później w pierwszej linii), to teraz widzimy czas na zmiany w leczeniu pierwszej linii PBL. Aktualnie dostępne na rynku są terapie celowane m.in. wenetoklaks, akalabrutynib oraz ibrutynib, które przy niższej toksyczności pozwalają uzyskać długie czasy remisji choroby. Nie wszyscy pacjenci będą kwalifikowali się do jednego rodzaju leczenia” – mówi profesor Giannopoulos [111].

Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej oraz podjęcie leczenia pozwalają na zachowanie sprawności, która bezpośrednio przekłada się na jakość życia. Efektywne leczenie i jego prawidłowe monitorowanie są niezbędne w grupie chorych hematologicznych, zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę ich zwiększoną podatność na infekcje, cięższy ich przebieg, w tym istotnie większą śmiertelność z tego powodu w porównaniu do innych jednostek chorobowych [102].

2.8. Aktualne postępowanie medyczne

Szczegółowy opis rekomendacji i wytycznych klinicznych, zarówno polskich, jak i zagranicznych, w analizowanej populacji pacjentów zamieszczono w rozdziałach 2.11 oraz 2.12. W związku z zakresem analizy problemu decyzyjnego, przedstawiono zalecenia odnoszące się do I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest w zdecydowanej większości przypadków chorobą nieuleczalną, a celem terapii są: kontrola progresji choroby, przedłużenie życia i poprawa jego jakości. Dlatego pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą i z małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji (strategia *wait & watch*) [6].

W leczeniu PBL możliwe jest zastosowanie następujących metod terapeutycznych:

- farmakoterapia:
 - terapia celowana,
 - immunochemioterapia,
 - chemioterapia,
- radioterapia – stosowana w ograniczonych przypadkach,

- leczenie chirurgiczne – stosowana w ograniczonych przypadkach,
- transplantacja komórek macierzystych szpiku – rzadko stosowana procedura w leczeniu PBL [7].

Immunochemioterapia:

- skojarzenie 1 lub 2 cytostatyków z przeciwciałem anti-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab):
 - analogi puryn – przede wszystkim fludarabina (schemat FCR - fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) co 28 dni, zwykle do 6 cykli,
 - leki alkilujące – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (schemat BR), chlorambucyl w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 [13].

Leki ukierunkowane molekularnie (inhibitory szlaków sygnałowych):

- stosowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub określona w czasie:
 - ibrutinib 420 mg 1 × dz. p.o. (ew. w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub BR),
 - akalabrutynib, idelalizyb 150 mg 2 × dz. p.o. w skojarzeniu z rytuksymabem,
 - wenetoklaks p.o. w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 [13].

Inne, rzadziej stosowane schematy:

- duże dawki metyloprednizolonu,
- leczenie paliatywne (m.in. monoterapia przeciwciałem anti-CD20, chlorambucylem lub GKS) [13].

allo-HCT:

do rozważenia w PBL dużego ryzyka, obejmującej chorych opornych na immunochemioterapię lub z nawrotem po takim leczeniu, u których występuje del17p lub mutacja TP53 lub progresja/brak odpowiedzi na inhibitory szlaków sygnałowych [13].

Leczenia wymaga choroba aktywna, objawowa, szybko postępująca lub powodująca niewydolność szpiku. Wskazania do rozpoczęcia leczenia (pierwszej i kolejnych linii) [13]:

- objawy ogólne (w tym tzw. objawy B – w „Objawy podmiotowe” rozdział 2.5),
- niedokrwistość (≤ 10 g/dl) lub małopłytkowość ($< 100\ 000/\mu\text{l}$) wywołane nacieczeniem szpiku,
- oporne na glikokortykosteroidy (GKS) cytopenie autoimmunologiczne (niedokrwistość lub małopłytkowość),
- znaczne (≥ 10 cm) lub postępujące, lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych bądź znaczne (≥ 6 cm poniżej łuku żebrowego) lub postępujące, lub objawowe powiększenie śledziony,
- szybko narastająca limfocytoza ($\geq 50\%$ w ciągu 2 mies.), czas podwojenia liczby limfocytów < 6 mies. (w przypadku wyjściowej limfocytozy $< 30\ 000/\mu\text{l}$ chorzy mogą wymagać dłuższej obserwacji)
- objawowe zajęcie narządów pozawęzłowych.

Tabela 13. Kryteria diagnostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) [13]

| Kryteria diagnostyczne | PBL |
|---|-------------------------|
| klonalne limfocyty we krwi | $\geq 5000/\mu\text{l}$ |
| cytopenie wynikające z zajęcia szpiku | +/- |
| zajęcie węzłów chłonnych lub innych narządów pozaszpikowych | +/- |
| objawy ogólne | +/- |

Wskazania do rozpoczęcia leczenia chorych na PBL wg *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL):

- postępująca niewydolność krwiotwórcza szpiku objawiająca się:
 - niedokrwistością (stężenie Hb < 10 g/dl) i/lub małopłytkowością (liczba PLT < 100 G/l),
- znaczne (≥ 6 cm poniżej łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony,
- znaczne (≥ 10 cm w najdłuższym wymiarze), postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych

- progresja limfocytozy krwi obwodowej (zwiększenie liczby limfocytów o $\geq 50\%$ w ciągu 2 miesięcy lub ich podwojenie się w ciągu < 6 miesięcy,
- niedokrwistość lub małopłytkowość autoimmunizacyjna niedostatecznie kontrolowane kortykosteroidoterapią,
- wystąpienie ≥ 1 z objawów systemowych:
 - niezamierzone zmniejszenie masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu poprzedzających 6 miesięcy
 - znaczne osłabienie (wskaźnik wydolności ≥ 2 wg ECOG)
 - gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$ niespowodowana infekcją i trwająca ≥ 2 tygodnie
 - nocne poty niespowodowane infekcją i trwające co najmniej miesiąc,
- objawowe lub czynnościowe zajęcie narządów pozawęzłowych [6].

Większość chorych uzyska po pierwszoliniowym leczeniu częściową lub całkowitą odpowiedź, jednak poza niewielką grupą leczonych dzięki allo-HSCT choroba nawraca i wymaga kolejnych linii leczenia [13].

Wytyczne NCCN z 2023 roku [15] rekomendują zastosowanie w I linii leczenia, w populacji pacjentów bez del17p/mutTP53 inhibitorów BTK w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 oraz, w szczególnych przypadkach CIT lub Immunoterapię. W przypadku populacji z del17p/mutTP53 CIT nie jest zalecaną terapią. Rekomendowane terapie to: próby kliniczne, skojarzenie z przeciwciałem anti-CD20 wenetoklaksu lub/i inhibitorów BTK.

Wybór leczenia pierwszego rzutu PBL powinien opierać się na stadium choroby, obecności lub braku delecji 17p, mutacji TP53, statusie IgHV (jeśli rozważana jest immunochemioterapia), wieku i stanie ogólnym pacjenta, chorobach współistniejących oraz profil toksyczności leku. Należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia ciągłego w porównaniu z podejściem o zdefiniowanym czasie trwania. Ponadto rodzaj wcześniejszej terapii, czas trwania remisji i nabyta oporność na leczenie są również ważnymi czynnikami przy wyborze leczenia nawrotowej/opornej PBL [15].

Pomimo że celem terapeutycznym u większości chorych jest uzyskanie całkowitej remisji choroby (CR), wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (OS), postępowanie lecznicze w każdym przypadku nowo rozpoznanej PBL powinno zostać zindywidualizowane. U chorych starszych wiekiem, w gorszym stanie ogólnym bądź z występującymi chorobami towarzyszącymi, pierwszorzędownym celem będzie poprawa jakości życia przez zastosowanie łagodnego leczenia cytoredukcyjnego i/lub leczenia objawowego. W przypadku młodszych pacjentów z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych, m.in. z zaburzeniami cytogenetycznymi (del17p, del11q), po wykazaniu oporności na fludarabinę, wskazaniem może być przeprowadzenie allo-HSCT bądź zastosowanie takich leków jak ibrutyrynib czy wenetoklaks [26].

W wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z 2020 roku [6] u chorych na nowotwory w opisie wyboru schematu leczenia dla pierwszej linii leczenia wyodrębniono grupy *fit/unfit/frail*, które zdefiniowano następująco:

- grupa *fit* – osoby względnie młode, w dobrym stanie ogólnym, bez niewydolności nerek ani poważnych chorób współistniejących,
- grupa *unfit* – osoby, u których chemioterapia musi być zredukowana ze względu na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek,
- grupa *frail* – u których stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiegokolwiek chemioterapii [6].

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 (*German CLL Study Group, GCLLSG*) to:

- klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min,
- i/lub brak istotnych chorób współistniejących,
- liczba punktów w skali CIRS (ang. *Cumulative Index Rating Scale*) powyżej 6 [6, 25].

Tabela 14. Skala CIRS [25]

| Układ/narząd ciała | Wyniki | | | | |
|--|--------|---|---|---|---|
| Serce | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Ciśnienie tętnicze (uszkodzenia narządów oceniane są oddzielnie) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Układ naczyniowy (krew, naczynia krwionośne i komórki, szpik kostny, śledziona, układ limfatyczny) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Układ oddechowy (płuca, oskrzela, tchawica poniżej krtani) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Oko, ucho, nos, gardło, krtąń | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Górny odcinek przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek i dwunastnica, trzustka, nie obejmuje cukrzycy) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Dolny odcinek przewodu pokarmowego (jelita, przepukliny) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Wątroba (wątroba i drogi żółciowe) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Nerki | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Układ moczowo-płciowy (moczowody, pęcherz moczowy, cewka moczowa, prostata, narządy płciowe) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Układ mięśniowo-szkieletowy (mięśnie, kości, skóra) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Układ nerwowy (mózg, rdzeń kręgowy, nerwy, nie obejmuje demencji) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Endokrynologia-metabolizm (w tym cukrzyca, tarczycy, piersi, infekcje ogólnoustrojowe, toksyczność) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Zdrowie behawioralne/zdrowie psychiczne (w tym demencja, depresja, niepokój, pobudzenie/majaczenie, psychoza) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

2.9. Leczenie wspomagające

Profilaktyka zakażeń:

- Szczepienia przeciwko grypie, pneumokokom, *Haemophilus influenzae typu B* i COVID-19 (najlepiej przed rozpoczęciem leczenia),
- acyklowir i kotrimoksazol u chorych leczonych analogami puryn lub idelalizybem u chorych z hipogammaglobulinemią (<500 mg/dL) z nawracającymi, ciężkimi zakażeniami wymagającymi dożylniej antybiotykoterapii i/lub hospitalizacji rozważ IVIg lub SClg,
- G-CSF u chorych poddawanych chemioterapii mielosupresyjnej [13].

Leczenie cytopenii autoimmunologicznych:

- Glikokortykosteroidy (GKS),
- leczenie drugiej linii:
 - rytuksymab (ew. w skojarzeniu z deksametazonem i cyklofosfamidem),
 - immunoglobuliny dożylnie (IVIg),
 - leki immunosupresyjne,
- odporne cytopenie są wskazaniem do leczenia PBL [13].

Profilaktyka zespołu rozpadu nowotworu

Zależy od grupy ryzyka:

- ryzyko małe - nie wymaga profilaktyki, wystarczy obserwacja,
- ryzyko pośrednie - przetaczanie płynów i allopuryinol (alternatywnie rasburykaza),
- ryzyko duże - przetaczanie płynów i rasburykaza (allopuryinol tylko u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania rasburykazy lub w razie jej niedostępności).

Chorzy z grup pośredniego i dużego ryzyka wymagają monitorowania klinicznego (diurezy, bilansu płynów, w razie dużego ryzyka dodatkowo EKG) i laboratoryjnego (kwas moczowy, fosforany, potas, kreatynina, wapń, LDH). Badania laboratoryjne wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej co 6-12 h do czasu ustąpienia ryzyka TLS i upłynięcia 24 h od zakończenia 1. cyklu chemioterapii [24].

2.10. Ocena odpowiedzi na leczenie

Ocena odpowiedzi na leczenie u chorych na PBL powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami iwCLL opublikowanymi w 2018 roku, które uwzględniają różnice w ocenie odpowiedzi w praktyce klinicznej i badaniach klinicznych. Wprowadzenie do leczenia PBL inhibitorów BCR wymagało opracowania nowej kategorii odpowiedzi: odpowiedź częściowa z limfocytózą (ang. *partial response with lymphocytosis*, PR-L). U chorych leczonych inhibitorami BCR obserwuje się przejściowe zwiększenie liczby limfocytów krwi obwodowej związane z ich redystrybucją z węzłów chłonnych, co wynika z mechanizmu działania leków. Odpowiedź PR-L stwierdza się u chorych z odpowiedzią kliniczną (zmniejszenie limfadenopatii i organomegalii) z utrzymującą się limfocytózą (w przypadku nieobecności innych wykładników progresji choroby) [6].

Kryteria odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej [6].

Tabela 15. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na PBL wg *International on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* [6]

| Parametr | Remisja całkowita | Remisja częściowa | Choroba stabilna | Choroba progresywna |
|--|--|--|--|---|
| Grupa A (kryteria grupy A określają masę guza) | | | | |
| Wymiary węzłów chłonnych | Wszystkie <1,5 | Zmniejszenie o $\geq 50\%$ | Zmiana w zakresie od -49% do +49% | Zwiększenie o $\geq 50\%$ |
| Wymiary wątroby i śledziony | Wątroba w normie, śledziona <13 cm | Zmniejszenie o $\geq 50\%$ | Zmiana w zakresie od -49% do +49% | Zwiększenie o $\geq 50\%$ |
| Objawy systemowe | Nieobecne | ≥ 1 | ≥ 1 | ≥ 1 |
| Limfocytoza we krwi obwodowej | w normie | Zmniejszenie o $\geq 50\%$ | Zmiana w zakresie od -49% do +49% | Zwiększenie o $\geq 50\%$ |
| Grupa B (kryteria grupy A określają wydolność szpiku) | | | | |
| Liczba płytek krwi | ≥ 100 G/l | ≥ 100 G/l lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej | Zmiana w zakresie od -49% do +49% | Zmniejszenie o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej wtórnie do PBL |
| Stężenie hemoglobiny | ≥ 11 g/dl (bez transfuzji ani erytropoetyny) | ≥ 11 g/dl lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej | Zwiększenie do <11 g/dl lub <50% powyżej wartości wyjściowej lub zmniejszenie o <2g/dl | Wtórnie do PBL zmniejszenie o ≥ 2 g/dl od wartości wyjściowej |
| Szpig kostny | Normokomórkowy, nieobecność komórek białaczkowych i grudek z komórek limfoidalnych B | Obecność komórek białaczkowych lub grudek z komórek limfoidalnych B albo badanie niewykonane | Bez zmian w stopniu nacieszenia szpiku | Zwiększenie odsetka komórek PBL o $\geq 50\%$ w kolejnych badaniach |

Istotnym wskaźnikiem skuteczności leczenia PBL jest negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD). W ocenie MRD wykorzystuje się ilościową reakcję polimerazy łańcuchowej w czasie rzeczywistym (ang. *real-time quantitative polymerase chain reaction*, RQ PCR) i wielokolorową cytometrię

przeżywalnością. Ocena MRD jest zalecana w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie w badaniach klinicznych (w zależności od rodzaju leku), nie jest natomiast zalecana w praktyce klinicznej, z wyjątkiem monitorowania po allo-HSCT. Po uzyskaniu odpowiedzi będącej podstawą decyzji o przerwie w leczeniu pacjent powinien pozostać pod kontrolą lekarską. Wskazania do jego wznowienia są takie same jak do podjęcia leczenia pierwszej linii [6].

2.11. Polska praktyka kliniczna

Wyszukiwanie polskich wytycznych klinicznych dot. praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej przeprowadzono 03.02.2023 roku. W związku z zakresem analizy problemu decyzyjnego, przedstawiono zalecenia odnoszące się do I linii leczenia. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2020-2023, w celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń. Odnaleziono dwie polskie rekomendacje:

- *Polish Adult Leukemia Group-CLL (PALG)* i Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT) z 2021 roku [52],
- PTOK z 2020 roku [53].

Poniżej opisano szczegółowo rekomendacje dotyczące I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

***Polish Adult Leukemia Group-CLL (PALG)* i Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT), 2021**

Wybór metody leczenia powinien być w dużej mierze uzależniony od oceny delekcji 17p/mutacji TP53 oraz stanu mutacji genów dla części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IqHV), które korelują z gorszą odpowiedzią na immunochemioterapię. Rola immunochemioterapii, która jeszcze niedawno stanowiła podstawę leczenia PBL, znacznie się obecnie zmniejszyła. W pierwszej linii jest ona zalecana jedynie u chorych bez delekcji 17p/mutacji TP53, ze zmutowanymi genami IqHV. Pozostali chorzy powinni otrzymać nowe terapie celowane, które w czasie przygotowywania zaleceń nie były w Polsce dostępne w pierwszej linii leczenia [52].

W ramach wytycznych jako leczenie pierwszej linii wskazano:

- FCR (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid),
- CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab),
- BR (bendamustyna + rytuksymab),
- **VEN + OBI** (wenetoklaks + obinutuzumab),
- ChIG (chlorambucyl + obinutuzumab),
- ibrutynib,
- akalabrutynib,
- idelalizyb + rytuksymab,
- HDMP (metyloprednizolon w wysokich dawkach) + rytuksymab,
- RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon) [52].

Nowe leki w monoterapii stosuje się w sposób ciągły, natomiast wenetoklaks w połączeniu z przeciwciałami anti-CD20 jest stosowany przez 24 (rytuksymab) lub 12 (obinutuzumab) miesięcy, w zależności od rodzaju przeciwciała i linii terapii [52].

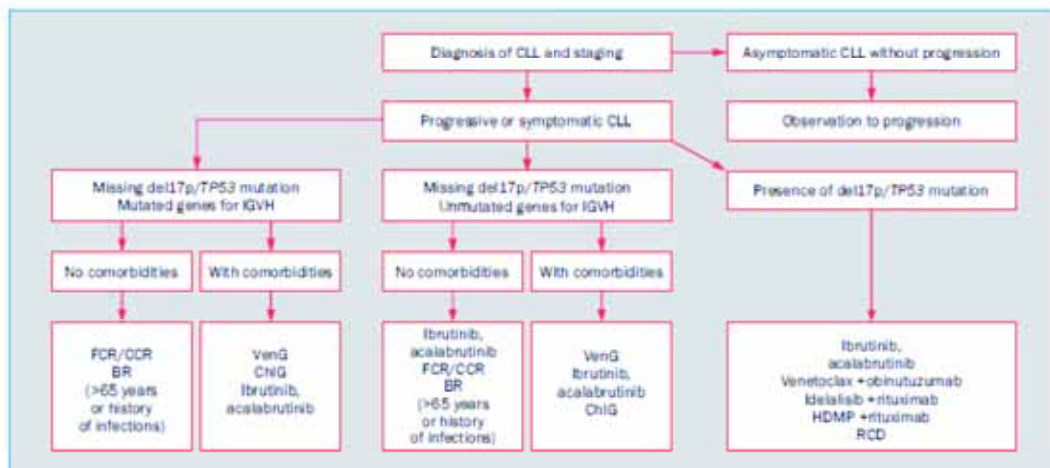
W leczeniu chorych na oporną/nawrotową PBL główną rolę odgrywają nowe terapie celowane. Immunochemioterapia jest zalecana przede wszystkim u chorych z długą odpowiedzią na leczenie pierwszej linii [52].

Tabela 16. Leki zalecane przez PALG + PTHiT 2021 w pierwszej linii leczenia PBL [52]

| Leki | Brak del17p/mutTP53 | | | | Obecność del17p/mutTP53 |
|--|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| | zmutowane geny IgHV | | niezmutowane geny IgHV | | |
| | bez chorób współistniejących | z chorobami współistniejącymi | bez chorób współistniejących | z chorobami współistniejącymi | |
| Terapie celowane | | | | | |
| idelalizyb + rytuksymab | | | | | ✓ |
| wenetoklaks + obinutuzumab | | ✓ | | ✓ | ✓ |
| ibrutinib | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| akalabrutynib | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Immunochemioterapia | | | | | |
| FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) * | ✓ | | ✓ | | |
| CCR (kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab) | ✓ | | ✓ | | |
| BR (bendamustyna + rytuksymab) | ✓ | | ✓ | | |
| ChIG (chlorambucyl + obinutuzumab) | | ✓ | | ✓ | |
| HDMP + rytuksymab | | | | | ✓ |
| RCD (rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon) | | | | | ✓ |

Aktualne zalecenia dotyczące terapii w pierwszej linii leczenia przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 4. Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [52]*



*IGVH – Region zmienny łańcucha ciężkiego immunoglobuliny; FCR – rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid; CCR – kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab, BR – bendamustyna + rytuksymab; VenG – wenetoklaks + obinutuzumab; CHIG – chlorambucyl + obinutuzumab; HDMP – metyloprednizolon w wysokich dawkach; RCD – rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 [53]

Za „złoty standard” leczenia w tej grupie chorych uważa się immunochemioterapię według schematu FCR. Wenetoklaks w rekomendacjach PTOK z 2020 roku, opisany jest jako nowa opcja leczenia odpornej/nawrotowej PBL u:

- chorych z delecją 17p/mutacją *TP53*, u których leczenie inhibitorami receptora limfocyta B (ang. *B-cell receptor*, BCR) jest nieodpowiednie lub się nie powiodło,
- chorzy bez delecji 17p/mutacji *TP53*, po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR.

W leczeniu pierwszej linii pacjentów chorych na PBL z mutacją *TP53*/delecją 17p wskazano na możliwość stosowania idelalazybu (inhibitor PI3K, podobnie jak duwelisyb) z rytuksymabem - w przypadku chorych, dla których nie ma innych alternatywnych opcji leczenia (IIA) [53].

2.12. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN),
- Alberta Health Services (AHS),
- British Society for Haematology (BSH),
- Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON),
- European Society for Medical Oncology (ESMO),
- National Cancer Institute (NCI),
- French CLL Study Group (FILO),
- **Onkopedia**: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Die Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), Die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO), Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie; Société Suisse d'Hématologie; Società Svizzera di Ematologia; Swiss Society of Hematology (SSH SGH SSE).

Poniżej zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Wyszukiwanie przeprowadzono 03.02.2023 r. W związku z zakresem analizy problemu decyzyjnego, przedstawiono zalecenia odnoszące się do I linii leczenia. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2020-2023, w celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń.

Tabela 17. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu PBL (I linia)

| Wytyczne, rok [referencja] | Zalecenia postępowania klinicznego w I linii leczenia |
|----------------------------|---|
| NCCN 2023, v.2 [15]* | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Brak delecji 17p/mutacji TP53:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib ± obinutuzumab (kategoria 1) • wenetoklaks + obinutuzumab (kategoria 1) • zanubrutynib (kategoria 1) ○ Pozostałe zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (kategoria 1) • bendamustyna + anty-CD20 (mAb) • chlorambucyl + obinutuzumab • obinutuzumab • metyloprednizolon w dużych dawkach (HDMP) + rytuksymab lub obinutuzumab (kategoria 2B); kategoria 3 dla pacjentów <65 lat, bez istotnych chorób współistniejących) • ibrutynib + obinutuzumab (kategoria 2B) • ibrutynib + rytuksymab (kategoria 2B) • ibrutynib + wenetoklaks (kategoria 2B) ○ Przydatne w szczególnych przypadkach – rozważyć u pacjentów PBL z mutacją <i>IgHV</i> w wieku <65 lat, bez istotnych chorób współistniejących <ul style="list-style-type: none"> • FCR (fludarabina + cyklofosamid + rytuksymab) • <u>Delecja 17p/mutacja TP53:</u> CIT nie jest zalecany, ponieważ mutacja <i>TP53/del17p</i> jest związana z niskim odsejkciem odpowiedzi. <ul style="list-style-type: none"> ○ Schematy preferowane: <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib ± obinutuzumab • wenetoklaks + obinutuzumab • zanubrutynib ○ Pozostałe zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab ± rytuksymab • HDMP + rytuksymab • ibrutynib • obinutuzumab • ibrutynib + wenetoklaks (kategoria 2B) <p>Wenetoklaks + obinutuzumab uzyskał zatwierdzenie FDA do leczenia pacjentów z PBL i został włączony z rekomendacją kategorii 1 dla pacjentów w wieku 65 lat lub starszych lub młodszych z istotnymi chorobami współistniejącymi. Członkowie panelu zgodzili się, że wenetoklaks + obinutuzumab jest również odpowiednią opcją leczenia, bez chemioterapii, o zdefiniowanym czasie trwania terapii, dla młodszych pacjentów bez chorób współistniejących, a konsensus panelu polegał na włączeniu wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabu z rekomendacją kategorii 2A dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat bez istotnych chorób współistniejących. U pacjentów z nieleczoną del17p PBL zaleca się włączenie do odpowiedniego badania klinicznego. Biorąc pod uwagę obecnie dostępne dane, akalabrutynib ± obinutuzumab, ibrutynib, zanubrutynib oraz wenetoklaks + obinutuzumab zostały włączone jako</p> |

Wytyczne, rok [referencja]

Zalecenia postępowania klinicznego w I linii leczenia

preferowane opcje leczenia w terapii pierwszego rzutu z rekomendacją kategorii 2A rekomendacji. Panel podkreśla również, że skuteczność BTKi (ibrutynibu lub akalabrutynibu lub zanubrutynibu) oraz **wenetoklaksu + obinutuzumabu** w del17p PBL przewyższa skuteczność innych zalecanych schematów i powinna być uznana za najlepszy wybór w przypadku braku przeciwwskazań do podania tego leczenia.

Podsumowując, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem jest skuteczną opcją terapią w pierwszej linii, bez chemioterapii, o zdefiniowanym czasie trwania, u wszystkich chorych, w tym u chorych z delecją 17p/mutacją TP53.

*Wszystkie zalecenia dotyczą kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.

Kategoria 1 - Na podstawie dowodów wysokiego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa – schemat preferowany.

Kategoria 2A - Na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia – inny schemat zalecany.

Kategoria 2B - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.

Kategoria 3 - Na podstawie dowodów dowolnego poziomu istnieje poważny brak zgody NCCN co do tego, czy interwencja jest właściwa.

Pacjenci, u których PBL posiada delecję 17p i/lub mutację TP53, słabo odpowiadają na standardową chemioterapię i w związku z tym preferowanym lekiem są inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi).

Preferowanym schematem I linii leczenia dla pacjentów z brakiem mutacji IgHV są nowe leki, ponieważ ci pacjenci mają gorsze wyniki w porównaniu z pacjentami PBL z mutacją IgHV podczas leczenia immunochemioterapią (CIT).

Biorąc pod uwagę brak badań porównujących bezpośrednio (head-to-head) dowolny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi) z wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI), w tej populacji preferowana jest terapia **VEN+OBI** ze względu na przewidywalność kosztów, w ściśle zdefiniowanym czasie terapii.

Biorąc pod uwagę brak danych u młodych pacjentów w grupie *fit* z VEN+OBI oraz korzyść w zakresie całkowitego przeżycia (OS) z BTKi w porównaniu z CIT, młodszy (< 70 lat), pacjenci z grupy *fit* z brakiem mutacji IgHV powinni otrzymywać monoterapię BTKi jako leczenie pierwszego rzutu.

Pacjenci, u których nie można bezpiecznie zastosować terapii VEN+OBI (np. u tych, którzy mieszkają w dużej odległości od ośrodka onkologicznego, w którym można prowadzić monitorowanie TLS), powinni otrzymać terapię inhibitorem BTK.

Pacjenci z mutacją IgHV mogą doświadczać długotrwałych remisji przy zastosowaniu wielu różnych terapii.

U pacjentów z grupy *fit* (CIRS <=6) z mutacją IgHV, którzy są w stanie tolerować agresywne leczenie, połączenie fludarabiny + cyklofosfamid + rytuksymabu (FCR) może prowadzić do bardzo trwałych remisji i dlatego jest zalecane.

VEN+OBI jest preferowanym schematem dla pacjentów nietolerujących schematu FCR.

Inne schematy immunochemioterapii wykazały skuteczność u starszych lub mniej sprawnych (*less fit*) pacjentów, w tym: bendamustyna + rytuksymab (BR), fludarabina + rytuksymab (FR) lub chlorambucyl + obinutuzumab (CLB-Ob) i pozostają opcjami dla dobrze rokujących pacjentów z PBL (*good risk group*), a którzy nie kwalifikują się do leczenia schematem VEN+OBI.

Wytyczne, rok [referencja]

Zalecenia postępowania klinicznego w I linii leczenia

- Brak delecji 17p/mutacji TP53, brak statusu złożonego kariotypu:
 - mutacja *IgHV*:
 - **wenetoklaks + obinutuzumab** lub
 - acalabrutynib ± obinutuzumab lub
 - zanubrutynib lub
 - ibrutinib ± obinutuzumab lub
 - wenetoklaks + ibrutinib
 - brak mutacji *IgHV*:
 - acalabrutynib ± obinutuzumab lub
 - zanubrutynib lub
 - ibrutinib ± obinutuzumab lub
 - **wenetoklaks + obinutuzumab** lub
 - wenetoklaks + ibrutinib
 - Delecja 17p/mutacja TP53, i/lub kariotyp złożony:
 - wszystkie:
 - acalabrutynib lub
 - zanubrutynib lub
 - ibrutinib*
 - wenetoklaks + obinutuzumab
 - wenetoklaks + ibrutinib
 - *Frail (no go)*:
 - BSC

* Biorąc pod uwagę zwiększone działania niepożądane ze strony serca, wskazaną opcją terapeutyczną jest ibrutinib (± obinutuzumab), jeśli acalabrutynib lub zanubrutynib są niedostępne lub przeciwwskazane. Acalabrutynib i zanubrutynib nie były systematycznie oceniane u młodszych/sprawnych pacjentów w terapii pierwszej linii.

Opcje terapeutyczne w I linii leczenia ulegają obecnie zmianie i poszerzeniu. Za genetyczne czynniki ryzyka uważa się obecnie:

- delecję 17p lub mutację *TP53*,
- złożony kariotyp (3 i więcej aberracji)
- status *IgHV*.

Inhibitory BTK (BTKi) jako monoterapie lub w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 : **wenetoklaks + obinutuzumab**

Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) został zatwierdzony na podstawie danych pochodzących od pacjentów w podaszym wieku lub pacjentów z chorobami współistniejącymi. W badaniu CLL14 czasowa terapia skojarzona, składająca się z inhibitora Bcl-2 wenetoklaksu (12 cykli) plus obinutuzumabu (6 cykli), okazała się istotnie lepsza od immunochemioterapii opartej na chlorambucyliu/obinutuzumabie (HR 0,35; mediana nie osiągnięta). Po stosunkowo krótkim okresie obserwacji (mediana 28,1 miesiąca) nie było różnicy w przeżyciu całkowitym przy porównaniu dwóch ramion leczenia.

Wytyczne, rok [referencja]

Zalecenia postępowania klinicznego w I linii leczenia

Kombinacja wenetoklaks + obinutuzumab (VEN+OBI) jest bardzo skuteczną, ale również ograniczoną w czasie (12 cykli; zamierzony czas trwania terapii ok. 10,5 miesiąca) opcją terapeutyczną w I linii leczenia. Pacjenci ze zmutowanym statusem IgHV odnoszą największe korzyści z tej kombinacji terapeutycznej, dlatego też dla tej grupy - niskiego ryzyka – rekomendowanym schematem jest leczenie VEN+OBI - ze względu na zdefiniowany czas trwania terapii w przeciwieństwie do ciągłej terapii inhibitorami BTK.

Ze względu na profil działań niepożądanych VEN+OBI okazuje się również korzystną opcją terapeutyczną dla pacjentów o wysokim profilu ryzyka kardiologicznego (zwłaszcza znanych ciężkich arytmii). W przypadku ciężkich chorób serca (w tym przy przedwczesnym skurczu komorowym) w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie schemat VEN+OBI, niezależnie od statusu IgHV. VEN+OBI może być jednak stosowany tylko w wyjątkowych przypadkach u pacjentów z zaburzoną funkcją nerek (klirens kreatyniny <30ml/min i >15ml/min) ze względu na znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza (przezwyciężany przy klirensie kreatyniny poniżej 15ml/min).

W badaniu CLL13 (randomizowane porównanie FCR/BR vs. Wenetoklaks/Rituximab vs. VEN+OBI vs. Wenetoklaks/Obinutuzumab/Ibrutynib) u młodszych/sprawnych pacjentów można wykryć znaczącą przewagę VEN+OBI w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z immunochemioterapią (FCR, BR). VEN+OBI jest zatem również preferowaną, tymczasową opcją leczenia dla młodych/sprawnych pacjentów z korzystnym profilem ryzyka (mutacja IgHV, brak mutacji TP53, brak złożonego kariotypu).

Podsumowując, jeśli profil ryzyka genetycznego jest korzystny (mutacja IgHV, brak mutacji TP53, brak złożonego kariotypu), najlepiej zastosować terapię VEN+OBI (12 cykli). Alternatywnie, w przypadku upośledzonej funkcji nerek lub jeśli pożądana jest cała terapia doustna, należy zastosować terapię pierwszego rzutu inhibitorem BTK drugiej generacji - akalabrutynibem lub zanubrutynibem - jako długoterminową terapię doustną - jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania tych substancji (np. migreny/bóle głowy i ryzyko cefalii z akalabrutynibem) lub na życzenie pacjenta (jednodniowe podawanie ibrutynibu vs. dwudniowe przyjmowanie akalabrutynibu) lub brak jest dostępności leku/ów, ewentualnie również wskazany jest ibrutynib. Należy wówczas wyraźnie wskazać na zwiększoną kardiotoksyczność ibrutynibu w porównaniu z BTKi drugiej generacji. W przypadku ciężkich chorób serca (w tym przy przedwczesnym skurczu komorowym) zaleca się jednak w pierwszej kolejności wenetoklaks + obinutuzumab, natomiast w przypadku zaburzeń czynności nerek należy preferować terapię opartą na BTKi. Również ograniczona czasowo, czysto doustna terapia, oparta na ibrutynibie + wenetoklaksie możliwa jest w terapii pierwszego rzutu u pacjentów ze zmutowanym i niezmutowanym statusem IgHV.

Schematy rekomendowane i zatwierdzone przez NICE:

- **wenetoklaks + obinutuzumab** lub akalabrutynib są zalecanymi schematami w I linii leczenia u pacjentów nieodpowiednich do terapii CIT, niezależnie od statusu TP53 (GRADE IB).
- CIT bazujące na bendamustynie lub chlorambucylu nie są już zalecane (GRADE IB).
- Zaaprobowane przez NICE opcje terapeutyczne dla pacjentów fit z mutacją TP53 obejmują: akalabrutynib, ibrutynib lub wenetoklaks w monoterapii, w przypadku przeciwwskazań do inhibitora receptora komórek B (GRADE IB).
- Dla pacjentów w populacji fit z brakiem mutacji TP53, dopuszczane jest stosowanie schematu **VEN+OBI** za pośrednictwem *Cancer Drugs Fund* w Anglii i Irlandii Północnej oraz poprzez inne źródło finansowania w Walii (zbierane są kolejne dane w tej grupie pacjentów).
- Dla pacjentów w populacji fit z brakiem mutacji TP53 i zmutowanym IgHV, immunochemioterapia z FCR pozostaje akceptowalną terapią początkową; schematy (bendamustyna-rituximab [BR] lub CO nie są już zalecane) (GRADE IB).

BSH 2022 [17]

Schematy rekomendowane i nie zatwierdzone przez NICE:

- Schemat akalabrutynib-obinutuzumab jest opcją pierwszej linii leczenia (GRADE IB) dla wszystkich chorych z/bez mutacji TP53 (GRADE IB).
- Monoterapia ibrutynibem jest schematem leczenia dla pierwszej linii dla wszystkich pacjentów z/bez mutacji TP53 (GRADE IB).
- Nie ma obecnie zastosowania dla połączeń BTKi/Bcl-2 w leczeniu PBL, z grupy standardowego ryzyka, w pierwszej linii leczenia poza badaniami klinicznymi.

| Wytyczne, rok [referencja] | Zalecenia postępowania klinicznego w I linii leczenia |
|-------------------------------|--|
| <p>HOVON 2022 [21]</p> | <p>Zalecenia dotyczące terapii pierwszej linii u wcześniej nieleczonych chorych na PBL ze zmutowanymi genami <i>IgHV</i> bez aberracji <i>TP53</i>, niezmutowanymi genami <i>IgHV</i> bez aberracji <i>TP53</i> oraz dla chorych z aberracją <i>TP53</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Mutacja <i>IgHV</i>, brak mutacji <i>TP53</i>/delecji <i>17p</i></u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Populacja <i>fit</i>: immunochemioterapia ○ Populacja <i>unfit</i>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. chlorambucyl + obinutuzumab ▪ 2. chlorambucyl + rytuksymab ▪ 3. akalabrutynib, ibrutynib lub wenetoklaks + obinutuzumab ▪ <u>Brak mutacji <i>IgHV</i>, brak mutacji <i>TP53</i></u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Populacja <i>fit</i>: ibrutynib lub immunochemioterapia ○ Populacja <i>unfit</i>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. akalabrutynib lub chlorambucyl + obinutuzumab lub ibrutynib lub wenetoklaks + obinutuzumab, ▪ 2. chlorambucyl + rytuksymab ▪ <u>Mutacja <i>TP53</i></u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ akalabrutynib lub ibrutynib ○ wenetoklaks (terapia kontynuowana) lub wenetoklaks + obinutuzumab ○ idelalizyb + rytuksymab <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <pre> graph TD A[wenetoklaks + obinutuzumab] --> B[Immunochemioterapia: s65: FCR >65: BR] C[wenetoklaks + obinutuzumab] --> B </pre> </div> |
| <p>ESMO 2021 [18]</p> | <p>Dostępne są różne schematy leczenia dla pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Brak mutacji <i>IgHV</i>, brak mutacji <i>TP53</i>, brak del17p</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Populacja <i>fit</i>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ibrutynib, ▪ CIT (a), ▪ FCR (b) [1,A] ○ Populacja <i>unfit</i>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ibrutynib lub akalabrutynib (d), ▪ CIT (a): chlorambucyl + obinutuzumab [1,A] ▪ <u>Mutacja <i>IgHV</i>, brak mutacji <i>TP53</i>, brak del17p</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Populacja <i>fit</i>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT: ▪ FCR (b), ▪ ibrutynib [1,A] ○ Populacja <i>unfit</i>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wenetoklaks + obinutuzumab (c), ▪ CIT (a): |

| Wytyczne, rok [referencja] | Zalecenia postępowania klinicznego w I linii leczenia |
|----------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl + obinutuzumab, • ibrutynib lub • akalabrutynib (d) [I,A] • <u>Mutacja TP53 lub/ del17p:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wszyscy pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ibrutynib lub akalabrutynib (d), ▪ wenetoklaks + obinutuzumab (c), ▪ wenetoklaks, ▪ Idelalizyb + rytuksymab [III, A] <p>Decyzja o leczeniu powinna obejmować ocenę statusu IgHV i mutacji TP53, a także czynników związanych z samym pacjentem, takich jak: leki, choroby współistniejące, preferencje schematów, dostępność terapii i potencjalnego przestrzegania zaleceń terapeutycznych.</p> <p>Schemat VEN+OBI, nie będący immunochemioterapią, zatwierdzony przez FDA i EMA w I linii leczenia PBL, stanowiący terapię o ograniczonym czasie trwania (12 cykli), stanowi alternatywną trzecią opcję leczenia. Połączenie VEN+OBI, w przypadku dostępności, byłoby preferowaną terapią w porównaniu z CIT u chorych ze schorzeniami współistniejącymi [I, A]. Ponieważ dane dotyczące zastosowania VEN+OBI wśród pacjentów z grupy <i>fit</i> nie są jeszcze dostępne, brak jednoznacznej rekomendacji dla ww. grupy chorych. Oczekuje się jednak, że terapia VEN+OBI również wykaże wyższą w tej populacji.</p> <p>* Kolejność zaleczanych terapii dla każdej podgrupy opiera się na opinii ekspertów uznających ograniczone w czasie leczenie za bardziej wartościowe, jeśli istnieją równorzędne dowody dla dwóch różnych opcji leczenia. (a) CIT jako leczenie alternatywne, tylko w przypadku przeciwwskazań do leczenia terapiami celowanymi lub braku dostępności tych terapii. (b) BR - alternatywa u chorych powyżej 65. roku życia. (c) Jeśli dostępne. (d) Jeśli zatwierdzone i dostępne.</p> |
| NCI 2021 [19] | <p>FDA zatwierdziła leki tj. ibrutynib, akalabrutynib i wenetoklaks do stosowania w pierwszej linii u nowo zdiagnozowanych chorych na PBL, którzy wymagają terapii. U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (del17p lub/i mutTP53) należy rozważyć zastosowanie ibrutynibu, akalabrutynibu lub wenetoklaksu.</p> <p>Opcje leczenia objawowej lub postępującej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) - następujące schematy są uważane za metody pierwszego rzutu u pacjentów z BPL, u których dochodzi do objawowej progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib z lub bez rytuksymabu lub obinutuzumabu, • wenetoklaks z lub bez rytuksymabu lub obinutuzumabu, • akalabrutynib z lub bez rytuksymabu lub obinutuzumabu, • BR (bendamustyna i rytuksymab), • FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab). <p>Podjęcie bez chemioterapii w terapii pierwszej linii leczenia jest zwykle preferowane dla większości pacjentów, obowiązkowe jest natomiast dla pacjentów z obecnością delecji 17p lub/i mutacji TP53.</p> |

Wytyczne, rok
[referencja]

Zalecenia postępowania klinicznego w I linii leczenia

- Brak mutacji TP53:
 - mutacja IgHV:
 - **1. Wenetoklaks + obinutuzumab[#]**
 - 2. BTKI (w sposób ciągły, w zależności od profilu sercowo-naczyniowego):
 - ibrutinib
 - acalabrutynib ± obinutuzumab
 - zanubrutynib
 - 3. Pozostałe zalecane schematy:
 - ibrutinib + wenetoklaks
 - FCR (kwalifikacja: brak del11q, brak podzbioru 2. lub kariotyp jest złożony)
 - brak mutacji IgHV:
 - Terapie celowane, o ustalonym/zdefiniowanym czasie trwania:
 - **wenetoklaks + obinutuzumab[#]**
 - ibrutinib + wenetoklaks
 - lub
 - BTKI (w sposób ciągły, w zależności od profilu sercowo-naczyniowego):
 - ibrutinib
 - acalabrutynib ± obinutuzumab
 - zanubrutynib
- Mutacja TP53:
 - wszystkie:
 - 1. BTKI (w sposób ciągły, w zależności od profilu sercowo-naczyniowego):
 - ibrutinib
 - acalabrutynib
 - zanubrutynib
 - 2. Jeśli BTKI jest przeciwwskazane:
 - wenetoklaks ± obinutuzumab[#]

[#]Kombinacja wenetoklaks + obinutuzumab otrzymała dopuszczenie do obrotu i jest refundowana w ramach wczesnego dostępu w pierwszej linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do fludarabiny i BTKI, przy czym refundacja będzie prawdopodobnie dotyczyła wszystkich pacjentów pierwszej linii.

Odnaleziono dziesięć rekomendacji/wytycznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej:

- amerykańskie NCCN z 2023 roku [15],
- kanadyjskie AHS z 2023 [16],
- niemieckie Onkopedia z 2023 [22],
- brytyjskie BSH z 2022 [17],
- holenderskie HOVON z 2022 [21]
- europejskie ESMO z 2021 [18],
- polskie: PTHiT i PALG-CLL z 2021 [52] oraz PTOK z 2020 [53],
- amerykańskie NCI z 2021 [19],
- francuskie FILO z 2023 [20].

Terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem rekomendowana jest przez wszystkie najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne w ramach I linii leczenia PBL. Jedynie w wytycznych PTOK, z 2020 roku, wenetoklaks opisany jest jako nowa opcja leczenia odpornej/nawrotowej PBL u:

- chorych z delecją 17p/mutacją *TP53*, u których leczenie inhibitorami receptora limfocyta B jest nieodpowiednie lub się nie powiodło,
- chorzy bez delecji 17p/mutacji *TP53*, po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR.

Polskie wytyczne PALG/PTHiT z 2021 roku rekomendują w I linii leczenia terapie celowane; immunochemioterapia zalecana jest tylko u chorych bez delecji 17p/mutacji *TP53*, ze zmutowanymi genami dla *IgHV*. Nowe leki w monoterapii stosuje się w sposób ciągły, natomiast wenetoklaks w połączeniu z przeciwciałami anty-CD20 jest stosowany przez 24 (rytuksymab) – w kolejnych liniach lub 12 (obinutuzumab) miesięcy w I linii leczenia [52].

Najczęściej rekomendowanymi schematami leczenia pacjentów z PBL w ramach I linii (o najwyższej sile dowodów) są:

- u pacjentów bez mutacji *TP53*/delecji 17p (mutacja genu *IgHV*/brak mutacji genu *IgHV*):
 - **wenetoklaks ± obinutuzumab** (PALG/PTHiT 2021, NCCN 2023, AHS 2023, BSH 2022, HOVON 2022, ESMO 2021 *unfit*, NCI 2021),
 - **wenetoklaks + obinutuzumab** (Onkopedia 2023, FILO 2023),
 - wenetoklaks + ibrutynib (NCCN 2023, Onkopedia 2023, FILO 2023)
 - ibrutynib (PALG/PTHiT 2021, BSH 2022, HOVON 2022, ESMO 2021 *fit/unfit*, NCI 2021, FILO 2023),
 - akalabrutynib (PALG/PTHiT 2021, BSH 2022, HOVON 2022, ESMO 2021 *unfit*, NCI 2021),
 - akalabrutynib ± obinutuzumab (NCCN 2023, BSH 2022, NCI 2021, Onkopedia 2023, FILO 2023),
 - FCR (PALG/PTHiT 2021, PTOK 2020, AHS 2023, ESMO 2021 *fit*, Onkopedia 2023, FILO 2023),
 - CCR (PALG/PTHiT 2021),
 - BR (PALG/PTHiT 2021, Onkopedia 2023),
 - ChIG (PALG/PTHiT 2021, HOVON 2022),
 - zanubrutynib (NCCN 2023, Onkopedia 2023, FILO 2023),
 - chlorambucyl + rytuksymab (HOVON 2022),
 - chlorambucyl + obinutuzumab (ESMO 2021 *unfit*),
 - ibrutynib ± obinutuzumab (Onkopedia 2023).
- u pacjentów z mutacją *TP53*/delecją 17p:
 - **wenetoklaks ± obinutuzumab** (PALG/PTHiT 2021, NCCN 2023, BSH 2022, HOVON 2022, ESMO 2021, NCI 2021, FILO 2023),
 - **wenetoklaks + obinutuzumab** (Onkopedia 2023),
 - wenetoklaks + ibrutynib (NCCN 2023, Onkopedia 2023)

- wenetoklaks (HOVON 2022, ESMO 2021),
- idelalizyb ± rytuksymab (PALG/PTHIT 2021, PTOK 2020, HOVON 2022, ESMO 2021),
- ibrutynib (PALG/PTHIT 2021, AHS 2023, BSH 2022, HOVON 2022, ESMO 2021, NCI 2021, Onkopedia 2023, FILO 2023),
- akalabrutynib (PALG/PTHIT 2021, AHS 2023, BSH 2022, HOVON 2022, ESMO 2021, NCI 2021, Onkopedia 2023, FILO 2023),
- akalabrutynib ± obinutuzumab (NCCN 2023, BSH 2022, Onkopedia 2023)
- HDMP + rytuksymab (PALG/PTHIT 2021)
- RCD (PALG/PTHIT 2021)
- zanubrutynib (NCCN 2023, AHS 2023, Onkopedia 2023, FILO 2023),
- ibrutynib ± obinutuzumab (Onkopedia 2023).

W debacie „Priorytetów 2021” prof. Krzysztof Giannopoulos podkreślił, że nowe rekomendacje podtrzymują trend w leczeniu PBL, który obserwowany jest już od kilku lat i „polega on na odchodzeniu od immunochemioterapii już w pierwszej linii leczenia i zastępowaniu jej nowoczesnymi lekami celowanymi”. Aktualnie kwalifikacja pacjentów do leczenia opiera się nie tylko na delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, która jest związana z najgorszym rokowaniem, ale zwraca się też uwagę na drugi parametr molekularny, czyli status mutacji w genie kodującym część zmienną łańcucha ciężkiego immunoglobulin *IgHV*. Na podstawie tych dwóch parametrów dzieli się pacjentów na trzy grupy [101].

Pierwszą grupę stanowią chorzy z delecją 17p i/lub mutacją *TP53*, u których nie należy podejmować immunochemioterapii, lecz od razu zastosować nowoczesne leki z grupy inhibitorów przekazywania przez receptor komórki B, czyli inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi), do których należą ibrutynib i akalabrutynib, lub antagonistów antyapoptotycznego białka BCL2, do których należy wenetoklaks. Najczęściej takie leczenie jest oferowane jako monoterapia, choć wenetoklaks może być skojarzony z obinutuzumabem. Ten schemat jest o tyle korzystny, że leczenie stosuje się przez określony czas, czyli przez rok. Jeśli uzyskuje się głęboką odpowiedź, pacjent może następnie przez długi czas nie otrzymywać żadnego leczenia [101].

Dwie kolejne grupy stanowią pacjenci niemający delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, których stratyfikuje się w zależności od statusu genu *IgHV*. Chorzy z mutacją w tym genie są grupą najlepiej rokującą i u nich można zastosować immunochemioterapię, choć trwające badania rejestracyjne pokazują przewagę nowoczesnego leczenia celowanego również w tej grupie [101].

Grupa chorych bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* i jednocześnie bez mutacji w genie *IgHV* to grupa źle rokująca, więc nie powinno się rozważać u tych pacjentów immunochemioterapii, lecz podać im nowoczesne leczenie celowane [101].

Podsumowanie:

- Najbardziej aktualne rekomendacje (NCCN 2023 i Onkopedia 2023) odeszły od podziału pacjentów na grupy fit/unfit w doborze terapii.
- CIT nie jest już rekomendowaną opcją terapii I linii leczenia w najbardziej aktualnych rekomendacjach klinicznych (NCCN 2023 i Onkopedia 2023).
- Decyzja o leczeniu powinna obejmować ocenę statusu *IgHV* i mutacji *TP53*, a także czynników związanych z samym pacjentem, takich jak: inne leki, choroby współistniejące, preferencje dotyczące formy podania leku/hospitalizacji i potencjalnego przestrzegania zaleceń terapeutycznych.
- Aktualnie lekarz w Polsce nie ma możliwości doboru terapii w oparciu o czynniki niezwiązane z chorobą ale z samym pacjentem u pacjentów bez cech ryzyka genetycznego.
- Wiele rekomendacji podkreśla rolę pacjenta w procesie doboru optymalnej terapii.

2.13. Wielkość populacji docelowej

Populacja docelowa

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6).



3. INTERWENCJA

3.1. Informacje o ocenianej interwencji [2]

Produkt leczniczy: Venclyxto®

Substancja czynna: wenetoklaks

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe

Kod ATC: L01XX52

Mechanizm działania: wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*). 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.

Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL):

- w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL),
- w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii,
- w skojarzeniu z lekiem hipometylującym jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (OBS, ang. *acute myeloid leukemia*, AML), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii,
- w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:
 - u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją *TP53*, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub
 - dorosłych pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji *TP53*, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL.

U pacjentów z PBL, jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz punkty 4.2 i 4.5 ChPL).

U wszystkich pacjentów, jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL).

Dawkowanie we wnioskowanym wskazaniu:

Przewlekła białaczka limfocytowa - 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 19).

Tabela 19. Schemat zwiększania dawki u pacjentów z PBL [2]

| Tydzień | Dobowa dawka wenetoklaksu |
|---------|---------------------------|
| 1 | 20 mg |
| 2 | 50 mg |
| 3 | 100 mg |
| 4 | 200 mg |
| 5 | 400 mg |

5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki ma na celu stopniowe zmniejszanie masy guza (ang. *debulking*) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia TLS.

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 (Tabela 19. Schemat zwiększania dawki u pacjentów z PBL [2]) 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.

Działania niepożądane:

Częstość występowania działań niepożądanych we wnioskowanym wskazaniu

Przewlekła białaczka limfocytowa

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem produktu Venclyxto w skojarzeniu z obinutuzumabem, rytuksymabem lub w monoterapii u pacjentów z PBL zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem [2]

| Układ/narząd | Częstość występowania | Wszystkie stopnie ^a | Stopień ≥3 ^a |
|-------------------------------------|-----------------------|--|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | Zapalenie płuc Zakażenie górnych dróg oddechowych | |
| | Często | Posocznica Zakażenie dróg moczowych | Posocznica Zapalenie płuc Zakażenie dróg moczowych Zakażenie górnych dróg oddechowych |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | Neutropenia Niedokrwistość Limfopenia | Neutropenia Niedokrwistość |
| | Często | Gorączka neutropeniczna | Gorączka neutropeniczna Limfopenia |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często | Hiperkaliemia Hiperfosfatemia Hipokalcemia | |
| | Często | Zespół rozpadu guza Hiperurykemia | Zespół rozpadu guza Hiperkaliemia Hiperfosfatemia Hipokalcemia Hiperurykemia |
| Zaburzenia żołądka i | Bardzo często | Biegunka | Biegunka |

| Układ/narząd | Częstość występowania | Wszystkie stopnie ^a | Stopień ≥3 ^a |
|---|-----------------------|---|---|
| jelit | | Wymioty Nudności Zaparcia | Wymioty Nudności |
| | Często | | |
| | Niezbyt często | | Zaparcia |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | Uczucie zmęczenia | |
| | Często | | Uczucie zmęczenia |
| Badania diagnostyczne | Często | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | |
| | Niezbyt często | | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |

^aZgłoszona wyłącznie największa częstość występowania obserwowana w badaniach klinicznych (na podstawie badań CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 i M12-175).

Tabela 21. Działania niepożądane – podział na typ - u pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem [2]

| Działania niepożądane- typ | Terapia | Działania niepożądane | Częstość |
|----------------------------|---|--|----------|
| O każdym stopniu nasilenia | wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem | neutropenia, biegunka i zakażenie górnych dróg oddechowych | ≥20% |
| | wenetoklaks w monoterapii | neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz zakażenie górnych dróg oddechowych | |
| Ciężkie | wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem | zapalenie płuc, posocznica, gorączka neutropeniczna i TLS | ≥2% |
| | wenetoklaks w monoterapii | zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna | |

Monitorowanie:

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8. ChPL.

Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza (TLS)

U pacjentów leczonych wenetoklaksem może wystąpić TLS. Należy zapoznać się z odpowiednim punktem poniżej, w celu uzyskania szczegółowych informacji o postępowaniu w zależności od wskazania.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wenetoklaks może spowodować szybką redukcję guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w początkowej, trwającej 5 tygodni fazie miareczkowania dawki u wszystkich pacjentów z PBL, niezależnie od masy guza i innych parametrów charakterystyki pacjenta. 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. Przed podaniem pierwszej dawki wenetoklaksu należy ocenić czynniki specyficzne dla pacjenta w celu oceny ryzyka wystąpienia TLS i zapewnić pacjentom profilaktyczne nawodnienie i leki przeciw hiperurykემii w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia TLS. Ryzyko wystąpienia TLS stanowi kontinuum z udziałem wielu czynników, w tym współistniejących chorób, a w szczególności zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] < 80 ml/min) i masy guza. Splenomegalia może przyczynić się do zwiększenia ogólnego ryzyka wystąpienia TLS. Ryzyko może się zmniejszać wraz ze zmniejszaniem się masy guza podczas

leczenia wenetoklaksem (patrz punkt 4.4). 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. W Tabeli 3, poniżej, opisano zalecaną profilaktykę i monitorowanie TLS podczas leczenia wenetoklaksem w zależności od masy guza na podstawie danych z badań klinicznych (patrz punkt 4.4). Dodatkowo wszystkie choroby współistniejące u pacjenta powinny być uwzględnione w profilaktyce i monitorowaniu dostosowanym do ryzyka, w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych.

| Masa guza | | Profilaktyka | | Monitorowanie parametrów biochemicznych krwi ^{c, d} |
|-----------|---|---|---|--|
| | | Nawodnienie ^a | Leki przeciw hiperurykemią ^b | Warunki i częstość oceny |
| Niska | Wszystkie LN <5 cm ORAZ ALC <25 x 10 ⁹ /l | Doustne (1,5–2 l) | Allopurynol | Pacjent ambulatoryjny • W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: przed podaniem dawki, 6 do 8 godzin, 24 godziny • W przypadku kolejnych zwiększeń dawki: przed podaniem dawki |
| Średnia | Jakikolwiek LN od 5 cm do <10 cm LUB ALC ≥25 x10 ⁹ /l | Doustne (1,5–2 l) oraz rozważyć dodatkowo dożylnie | Allopurynol | Pacjent ambulatoryjny • W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: przed podaniem dawki, 6 do 8 godzin, 24 godziny • W przypadku kolejnych zwiększeń dawki: przed podaniem dawki • W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: rozważyć hospitalizację pacjentów z CrCl <80 ml/min; patrz poniżej w przypadku monitorowania w szpitalu |
| Wysoka | Jakikolwiek LN ≥10 cm LUB ALC ≥25 x10 ⁹ /l ORAZ jakikolwiek LN ≥5 cm | Doustne (1,5–2 l) oraz dożylnie (150–200 ml/godz. zależnie od tolerancji) | Allopurynol; rozważyć zastosowanie rasbirykazy, jeśli wyjściowy poziom kwasu moczowego jest podwyższony | W szpitalu • W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: przed podaniem dawki, 4, 8, 12 i 24 godziny Pacjent ambulatoryjny • W przypadku kolejnych zwiększeń dawki: przed podaniem dawki, 6 do 8 godzin, 24 godziny |

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

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

^bNależy rozpocząć podawanie allopurynolu lub inhibitora oksydazy ksantynowej od 2 do 3 dni przed rozpoczęciem stosowania wenetoklaksu.

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (CrCl <80 ml/min) może być konieczna bardziej intensywna profilaktyka i monitorowanie w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia TLS podczas rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz „Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza (TLS)”, powyżej). Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl ≥15 ml/min oraz <30 ml/min) 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 (patrz punkt 4.4 ChPL).

Neutropenia i zakażenia

U pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem w badaniach stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem oraz w badaniach stosowania w monoterapii (patrz punkt 4.8) była zgłaszana neutropenia stopnia 3. lub 4.

Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.8). Wymagane jest monitorowanie wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia. W przypadku podejrzenia zakażenia należy natychmiast zastosować leczenie, w tym leki przeciwdrobnoustrojowe, czasową przerwę w dawkowaniu leku lub zmniejszenie dawki oraz zastosowanie czynnika wzrostu granulocytów (np. G-CSF) stosownie do przypadku (patrz punkt 4.2).

Leki, których stężenia w osoczu może zmieniać wenetoklaks

Jeśli lek z grupy statyn (substrat OATP) stosowany jest jednocześnie z wenetoklaksem, zaleca się dokładne monitorowanie toksyczności związanej ze stosowaniem statyn.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V ChPL.

Status rejestracyjny:

Lek Venclxyto® otrzymał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej Unii Europejskiej od dnia 5 grudnia 2016 r. W dniu 20 listopada 2018 r. pozwolenie warunkowe zmieniono na pełne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pomimo iż dane z badania obejmowały tylko populację *unfit*[1]. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Venclxyto® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. W przypadku PBL u wysokiego odsetka pacjentów wystąpiła odpowiedź na lek Venclxyto® po tym, jak inne terapie nie sprawdziły się lub okazały się nieodpowiednie. Z badania przeprowadzonego u pacjentów, u których PBL nie została poddana wcześniejszemu leczeniu, wynika, że Venclxyto® w skojarzeniu z obinutuzumabem stanowi uzasadnioną opcję leczenia. Skojarzenie to oferuje możliwość uniknięcia działań niepożądanych leków stosowanych w chemioterapii [1].

W kwietniu 2016 roku FDA, amerykańska Agencja Żywności i Leków, zatwierdziła wenetoklaks (Venclexta, rejestracja EMA pod nazwą Venclxyto) do stosowania:

- u pacjentów z PBL lub SLL, z delecją 17p lub bez, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię oraz
- w połączeniu z azacytydyną lub decytabiną lub cytarabiną w małej dawce w leczeniu nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych w wieku 75 lat lub starszych, lub u których choroby współistniejące wykluczają zastosowanie intensywnej chemioterapii indukcyjnej [48].

Na podstawie ogólnego wskaźnika odpowiedzi wskazanie to zostało zatwierdzone w ramach przyspieszonej akceptacji FDA [48]. Dnia 15 maja 2019 r. FDA zatwierdziła wenetoklaks w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL/SLL [49].

Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem otrzymał dopuszczenie do obrotu 9 marca 2020 roku [50].

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Venclxyto® [2]

Tabela 22. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Venclxyto® [2]

| Element informacji o produkcie leczniczym | Wartość / opis składowej |
|---|--------------------------|
| Nazwa handlowa | Venclxyto® |

| Element informacji o produkcie leczniczym | Wartość / opis składowej |
|--|--|
| Substancja czynna | Wenetoklaks |
| Postać farmaceutyczna i dawka produktu leczniczego | Venclyxto® 10 mg tabletki powlekane Venclyxto 50 mg tabletki powlekane Venclyxto 100 mg tabletki powlekane |
| Wygląd produktu leczniczego | Tabletki powlekana (tabletki). Venclyxto® 10 mg tabletki powlekane są białe, okrągłe, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „V” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie. Venclyxto® 50 mg tabletki powlekane są białe, o podłużnym kształcie, o długości 14 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „V” po jednej stronie i „50” po drugiej stronie. Venclyxto® 100 mg tabletki powlekane są białe, o podłużnym kształcie, o długości 17,2 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „V” po jednej stronie i „100” po drugiej stronie. Tabletki leku Venclyxto® są dostarczane w blistrach umieszczonych w pudełkach tekturowych: Venclyxto® 10 mg tabletki powlekane: <ul style="list-style-type: none"> • 10 tabletek (5 blisterów, każdy po 2 tabletki) • 14 tabletek (7 blisterów, każdy po 2 tabletki) Venclyxto® 50 mg tabletki powlekane: <ul style="list-style-type: none"> • 5 tabletek (5 blisterów, każdy po 1 tabletkę) • 7 tabletek (7 blisterów, każdy po 1 tabletkę) Venclyxto® 100 mg tabletki powlekane: <ul style="list-style-type: none"> • 7 tabletek (7 blisterów, każdy po 1 tabletkę) • 14 tabletek (7 blisterów, każdy po 2 tabletki) • 112 (4 x 28) tabletek (4 kartony po 7 blisterów, każdy po 4 tabletki) Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie |
| Numerzy pozwolenia 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) |
| Podmiot odpowiedzialny | AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Niemcy |
| Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016 |
| Przedłużenie pozwolenia | Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 września 2018 |
| Ostatnia aktualizacja na stronie EMA | Data ostatniej aktualizacji ChPL na stronie EMA: 18/01/2023 |
| Status leku sierocego (TAK/NIE) | NIE |

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto® (wenetoklaks).

Tabela 23. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto® (wenetoklaks)

| Element informacji o produkcie leczniczym | Wartość / opis składowej |
|---|--|
| Nazwa handlowa | Venclyxto® |
| Substancja czynna | Wenetoklaks |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) |

| Element informacji o produkcie leczniczym | Wartość / opis składowej |
|--|--|
| Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej | Lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10:C91.1)”. |
| Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹ | Bezpłatnie ³ |
| Grupa limitowa | Istniejąca grupa limitowa 1186.0, Wenetoklaks ² |

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Venclxyto®;

² Szczegółowe informacje w kwestii grupy limitowej dla produktu leczniczego Venclxyto® przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Venclxyto® [46];

3.2.Rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono dla ocenianej interwencji – produkt leczniczy Venclxyto® (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.02.2023 roku, w serwisach internetowych agencji HTA oraz innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMIT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [56],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [57],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [58],
- G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) [58],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [60],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [61],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [62],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [63],
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [64],
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [65],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [66].

Zestawienie zebranych informacji na temat rekomendacji refundacyjnych dla wenetoklaksu we wnioskowanej populacji pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Rekomendacje polskie

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) zidentyfikowano dwie negatywne rekomendacje refundacyjne dla produktów leczniczych wenetoklaks oraz obinutuzumab w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w I linii w subpopulacji *unfit*. Dotychczas zasadność refundacji schematu VEN+OBI w populacji pacjentów chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w I linii w subpopulacji *fit* nie była przedmiotem analizy.

Tabela 24. Przegląd polskich rekomendacji refundacyjnych we wskazaniu: uprzednio nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa

| Substancja czynna | Numer zlecenia | Wskazanie | Populacja | Rekomendacja Rady Przejrzystości | Rekomendacja Prezesa Agencji | [Ref.] |
|--------------------------|----------------|--|--------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------|
| Wenetoklaks (Venclxyto®) | 160/2020 | Wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością | 1 linia PBL <i>unfit</i> | X | X | [67] |

| Substancja czynna | Numer zlecenia | Wskazanie | Populacja | Rekomendacja Rady Przejrzystości | Rekomendacja Prezesa Agencji | [Ref.] |
|----------------------------|----------------|--|--------------------------|----------------------------------|---|--------|
| | | chorób towarzyszących w stanie sprawności WHO=1 | | | | |
| Obinutuzumab (Gazyvaro®) | 60/2015 | Wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością chorób współistniejących u pacjentów, którzy nie mogą stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny | 1 linia PBL <i>unfit</i> | X | X | [68] |
| Ibrutynib (Imbruvica®) | 173/2021 | Wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa u pacjentów niekwalifikujących się do FCR z delecją 17p i/lub mutacją TP53 i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego rejonu łańcucha immunoglobulin | 1 linia PBL <i>unfit</i> | ▼ (z warunkami) | X | [69] |
| Akalabrutynib (Calquence®) | 143/2021 | Wcześniej nieleczona oraz oporna i nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa | 1 i 2 PBL | ▼ | ▼ przy spełnieniu dodatkowych warunków | [70] |

Obinutuzumab oraz wenetoklaks w schemacie z obinutuzumabem są finansowane/refundowane ze środków publicznych u pacjentów w I linii PBL w subpopulacji *unfit*, natomiast ibrutynib i akalabrutynib w populacji pacjentów ogółem tj. *unfit* oraz *fit*.

Rekomendacje zagraniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01-02.02.2023 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Zestawienie zebranych informacji na temat rekomendacji refundacyjnych dla VEN+OBI we wnioskowanej populacji pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego VEN+OBI w populacji pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (I linia PBL pacjenci *fit*)

| Organizacja i rok wydania rekomendacji | Rodzaj terapii | Rodzaj rekomendacji | Rekomendacja | [Ref.] |
|--|----------------|---------------------|--|--------|
| NICE, 2020 | VEN+OBI | Pozytywna | W subpopulacji <i>fit</i> u pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL, gdy nie występuje delecja 17p lub mutacja TP53, terapia VEN+OBI jest zaleca do stosowania w ramach <i>Cancer Drugs Fund</i> . | [72] |
| SMC, 2022 | VEN+OBI | Pozytywna | U pacjentów, z uprzednio nieleczoną PBL, w subpopulacji <i>fit</i> , u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53, którzy są zdolni do otrzymywania immunochemioterapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR). | [73] |
| AWMSG, 2020 | VEN+OBI | Nie oceniono | Z powodu wcześniej wydanej rekomendacji przez NICE. | [74] |

| | | | | |
|---------------------|---------|--|--|------|
| HAS, 2022 | VEN+OBI | Negatywna | W subpopulacji <i>fit</i> , u pacjentów uprzednio nieleczonych PBL, u których nie występuje delecja 17p lub mutacja <i>TP53</i> i kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Ze względu na brak danych klinicznych, określono niewystarczającą korzyść kliniczną dla tej subpopulacji. | [75] |
| G-BA, 2020 | VEN+OBI | Negatywna | Dodatkowa korzyść nie została udowodniona dla VEN+OBI w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy kwalifikują się do leczenia fludarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR) – subpopulacja <i>fit</i> . | [76] |
| PBAC | VEN+OBI | Nie oceniono w subpopulacji <i>fit</i> | Refundacja VEN+OBI jako terapia pierwszego rzutu | [77] |
| PHARMAC, 2019 | VEN | Nie oceniono w subpopulacji <i>fit</i> | Wenetoklaks będzie finansowany jako monoterapia w leczeniu wcześniej nieleczonej PBL z określoną mutacją genetyczną (delecja 17p lub mutacja <i>TP53</i>) | [78] |
| CADTH (pCORD), 2020 | VEN+OBI | Nie oceniono w subpopulacji <i>fit</i> | Kanada (pCORD) warunkowo rekomenduje refundację VEN+OBI w subpopulacji <i>unfit</i> | [79] |

Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce PBL w I linii leczenia

Spośród opcji wymienianych w polskich i europejskich wytycznych praktyki klinicznej w I linii leczenia pacjentów z PBL finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach katalogu chemioterapii:
 - **rytuksymab** w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.51),
 - **bendamustyna** w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.67),
 - **chlorambucyl** w ramach katalogu chemioterapii (WLRC C.8) w ramach listy otwartej w nowotworach złośliwych (WLR A),
 - **cyklofosfamid** w ramach katalogu chemioterapii (WLRC C.13) oraz w ramach listy otwartej w nowotworach złośliwych (WLR A),
 - **fludarabina** w ramach katalogu chemioterapii (WLRC C.25).
- w ramach programu lekowego B.79:
 - **ibrutynib w monoterapii** u pacjentów z delecją 17p (*del17p*)/mutacją w genie *TP53* (*mutTP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV*,
 - **akalabrutynib w monoterapii** u pacjentów z delecją 17p (*del17p*)/mutacją w genie *TP53* (*mutTP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV*,
 - **obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem** u pacjentów bez względu na status delecji 17p (*del17p*)/mutacji w genie *TP53* (*mutTP53*), dla pacjentów *unfit*,
 - **wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem** u pacjentów bez względu na status delecji 17p (*del17p*)/mutacji w genie *TP53* (*mutTP53*), dla pacjentów *unfit*,

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu C91.1 finansowane są w Polsce następujące substancje czynne:

- **bleomycyna** (*Bleomycin sulphate*),

- karboplatyna (*Carboplatinum*),
- chlorambucyl (*Chlorambucilum*),
- cisplatyna (*Cisplatinum*),
- kładrybina (*Cladribinum*),
- cyklofosfamid (*Cyclophosphamidum*),
- cytarabiną (*Cytarabinum*),
- dakarbazyna (*Dacarbazinum*),
- doksorubicyna (*Doxorubicinum*),
- epirubicyna (*Epirubicini hydrochloridum*),
- etopozyd (*Etoposidum*),
- fludarabina (*Fludarabini phosphas*),
- idarubicyna (*Idarubicin*),
- ifosfamid (*Ifosfamidum*),
- merkaptopuryna (*Mercaptopurinum*),
- metotreksat (*Methotrexatum*),
- pegaspargaza (*Pegaspargasum*),
- rytuksymab (*Rituximabum*),
- tioguanina (*Tioguaninum*),
- winkrystyna (*Vincristinum*),
- i bendamustyna (*Bendamustinum hydrochloridum*) - 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 [4].

Informacje dotyczące finansowania refundowania technologii medycznych w Polsce w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii przedstawiono w załączniku 9.3.

Pozostałe substancje aktualnie nie są finansowane ze środków publicznych w I linii leczenia PBL. Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego leków zalecanych przez autorów wytycznych do stosowania w PBL wg IkarPRO [80]

| Substancja czynna | Wskazanie | Produkt leczniczy | Rejestracja w PBL | Refundacja w PBL |
|--|--|-------------------|-------------------|---|
| Terapie celowane (inhibitory BCR i BCL-2) | | | | |
| Wenetoklaks w schemacie z obinutuzumabem | leczenie dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową [2] | Venclixto® | ✓ | ✓* |
| Ibrutinib | w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową [81] | Imbruvica® | ✓ | ✓* |
| Akalabrutynib | w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową; | Calquence® | ✓ | ✓* |
| Idelaliszib | w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię [84] | Zydelig® | ✓ | X |
| Przeciwciała anti-CD20 | | | | |
| Obinutuzumab | 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 [83] | Gazyvaro® | ✓ | ✓* |
| Ofatumumab | w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. | Arzerra® | | Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [85] |

| | | | | |
|--------------------------|--|-------------------------|---|-------------------------|
| Rytuksymab | <p>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 [91]</p> | <p>✓^{*,**}</p> | <p>MabThera®, Blitzima®, Riximyo®</p> | <p>✓^{*,**}</p> |
| Chemioterapeutyki | | | | |
| Bendamustyna | <p>Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę [92]</p> | <p>✓^{*,**}</p> | <p>Bendamustine Zentiva®, Bendamustine Glenmark®, Bendamustine STADA®, Bendamustine Accord®</p> | <p>✓^{*,**}</p> |
| Chlorambucyl | <p>przewlekła białaczka limfatyczna [93]</p> | <p>✓</p> | <p>Leukeran®</p> | <p>✓^{***}</p> |
| Cyklofosfamid | <p>Białaczki: Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa [89]</p> | <p>✓</p> | <p>Endoxan®</p> | <p>✓^{***}</p> |
| Fludarabina | <p>w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (PBL) 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 [88]</p> | <p>✓</p> | <p>Fludara Oral®</p> | <p>✓^{***}</p> |

* zgodnie z zapisami programu lekowego

** chemioterapia

\$ wykaz otwarty

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

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 [51]. 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 [3].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie Minimalnych Wymagań* z dnia 8 stycznia 2021 r. [51] w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem) to jest procedurą medyczną finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną w Polsce.

Według wytycznych AOTMIT z 2016 r [3] komparatorem w analizach HTA jest w pierwszej kolejności schemat postępowania/leczenie, które stanowi w Polsce aktualną praktykę kliniczną we wnioskowanej populacji czyli taki sposób postępowania który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez wnioskowaną technologię.

4.1. Uzasadnienie i podsumowanie wyboru komparatora

W ramach niniejszego wniosku planowane jest objęcie leczeniem VEN+OBI dorosłych chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6).

Proponowane jest zatem poszerzenie dotychczasowego wskazania refundacyjnego dla VEN+OBI, w stosunku do tego, które obowiązuje w ramach aktualnego programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10:C91.1)” [4].

Aktualne brzmienie zapisów programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10:C91.1)” wskazuje, iż do terapii wenetoklaks + obinutuzumab **kwalfikują się chorzy pod warunkiem spełnienia kryteriów ogólnych**, bez względu na status delecji 17p (del17p)/mutacji w genie *TP53* **spełniający wszystkie kryteria szczegółowe** tj. [4]:

- brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;
- **wyniki parametrów: a) CrCl (klirens kreatyniny): >30 ml/min oraz <70 ml/min lub**
b) liczba punktów wg skali CIRS >6 ;
- ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.

Zatem poszerzenie finansowania terapii VEN+OBI o jej refundację w populacji docelowej będącej przedmiotem niniejszej analizy oznacza dopełnienie możliwości zastosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w populacji chorych uprzednio nieleczonych z przewlekłą białaczką limfocytową.

Zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi **postępowania diagnostyczno-terapeutycznego** w przypadku rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej kwalifikującej się do leczenia, wybór optymalnej metody leczenia

uzależniony jest w dużej mierze od wyniku oceny występowania delecji 17p/mutacji *TP53*. Wynika to z faktu, iż występowanie delecji 17p/mutacji *TP53* wiąże się z istotnie gorszą odpowiedzią na immunochemioterapie stąd terapia ta nie jest wskazana w przypadku stwierdzenia występowania mutacji 17p/*TP53* (Rysunek 5). U chorych ze stwierdzoną delecją 17p/mutacją *TP53* w pierwszej kolejności powinno się rozważyć leczenie akalabrutynibem, ibrutynibem lub wenetoklaksem z obinutuzumabem, które to uznawane są za najskuteczniejsze terapie w tej grupie chorych. Leczenie idelalizybem + rytuksymabem można rozważyć, w przypadku braku możliwości zastosowania innego skutecznego leczenia, w szczególności braku dostępności leków z grupy inhibitorów BCL-2 oraz BCR (AKAL, IBR, VEN+OBI). Ponadto biorąc pod uwagę, iż w badaniach klinicznych wskazano, że leczenie idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem związane jest z istotnym ryzykiem występowania zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalizybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu [82]. Wytyczne wskazują również, iż wobec braku innych skutecznych metod leczenia w tej grupie można rozważyć leczenie schematem składającym się z wysokich dawek metyloprednizolonu w połączeniu z rytuksymabem oraz schematem RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon – w leczeniu chorych z cytopeniami autoimmunizacyjnymi), które to jest leczeniem paliatywnym i nie stanowi optymalnej opcji terapeutycznej w tej grupie chorych. Wytyczne powstały w 2021 roku, gdy terapie AKAL, IBR nie były finansowane ze środków publicznych w Polsce - dopiero od 1 stycznia 2023 roku terapie te dostępne są w ramach programu lekowego B.79 [52].

W podgrupie chorych bez mutacji 17p/*TP53*, bez względu na status mutacji *IgHV*, wyróżnia się dwie ścieżki terapeutyczne uwzględniające dodatkowo podział chorych oparty na ogólnym stanie zdrowia chorego (braku/obecności chorób współistniejących). Wyróżniono tutaj dwie grupy chorych:

1. chorych w dobrym stanie ogólnym, określanych również w literaturze jako kwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii (ang. *fit*), bądź jako chorzy bez chorób współistniejących (CrCl ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6) oraz,
2. chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii (ang. *unfit*), określanych najczęściej jako chorzy, u których stwierdzono wystąpienie chorób współistniejących (CrCl < 70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS > 6) – chorzy z tej grupy nie stanowią populacji docelowej rozważanej w ramach niniejszego wniosku, nie będą zatem przedmiotem dalszych rozważań a tym samym wszystkie terapie dedykowane tej grupie chorych nie stanowią adekwatnego komparatora¹ [52].

Kolejno wytyczne wprowadzają następny podział oparty na statusie mutacji genu *IgHV*, wskazując, iż w populacji chorych kwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii z mutacją genu *IgHV* standardem leczenia powinna być immunochemioterapia oparta na pochodnych fludarabiny (FCR/CCR). W przypadku podgrupy chorych w wieku > 65 lat i/lub z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć stosowanie schematu bendamustyna + rytuksymab (BR). Ponadto w tej grupie chorych (z mutacją genu *IgHV*, bez względu na wiek) obok immunoterapii rekomendowane są również akalabrutynib oraz ibrutynib (Rysunek 5) [52].

W populacji chorych kwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii bez mutacji genu *IgHV* wytyczne rekomendują w pierwszej kolejności stosowanie akalabrutynibu, ibrutynibu, a dopiero w dalszej kolejności ze względu na krótkotrwałe odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem immunochemioterapii - schematów FCR/CCR lub schematu BR (w wieku > 65 lat i/lub nawracającymi zakażeniami) co wynika z faktu, iż zastosowanie schematów opartych na immunochemioterapii jest dużo mniej skuteczne. Należy zwrócić uwagę, iż polskie wytyczne kliniczne jako jedyne rekomendują zastosowanie schematu CCR w leczeniu PBL. Prawdopodobnie wynika to z faktu, iż większość zagranicznych wytycznych swoje rekomendacje opiera o wyniki

¹ Finansowanie VEN+OBI w populacji chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii (ang. *unfit*), określanych najczęściej jako chorzy u których stwierdzono wystąpienia istotnych chorób współistniejących (CrCl < 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS > 6) stanowiło już przedmiot oceny przez AOTMiT/MZ - numer Zlecenia 160/2020

wiarygodnych porównawczych badań klinicznych rozpatrywanych opcji terapeutycznych. W przypadku schematu CCR jego dotychczasowa skuteczność i bezpieczeństwo nie była przedmiotem oceny w ramach randomizowanych badań klinicznych porównującego FCR vs. CCR, a wniosek o ich zbliżonej skuteczności pochodzi z badania porównującego CC vs. FC, gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii.

Podsumowując, biorąc pod uwagę powyższe zalecenia odnośnie do stosowania określonych terapii we wnioskowanej populacji chorych (bez istotnych chorób współistniejących, bez względu na status delekcji 17p/mutacji TP53) zasadne wydaje się rozważyć jako potencjalne komparatory wszystkie rekomendowane w terapii I linii przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opcje leczenia:

- FCR (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid)/ CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab),
- BR (bendamustyna + rytuksymab),
- ibrutynib,
- akalabrutynib,
- idelalizyb + rytuksymab,
- HDMP (metyloprednizolon w wysokich dawkach) + rytuksymab,
- RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon) [52].

Drugą istotną kwestią, którą należy wziąć pod uwagę przy wyborze komparatora, jest rozpowszechnienie stosowania danych technologii opcjonalnych oraz ściśle łączące się z nim finansowanie danej technologii ze środków publicznych możliwej do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 roku [4] niemalże wszystkie wymienione powyżej substancje czynne finansowane są ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, wyjątek stanowi idelalizyb, który aktualnie nie jest refundowany.

Rozpatrując sposób finansowania poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu właściwym przewlekłej białaczki limfocytowej należy nadmienić, iż bendamustyna, cyklofosfamid, fludarabina i kladrybina finansowane są w ramach katalogu chemioterapii, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona: akalabrutynib oraz ibrutynib - w ramach programu lekowego B.79 we wspólnej grupie limitowej 1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej, natomiast rytuksymab zarówno w ramach katalogu chemioterapii jak również w programie lekowym w skojarzeniu z innymi lekami (rytuksymab w PL refundowany w innych niż PBL wskazaniach - RZS, MIZS, GPA lub MPA).

Podsumowując, spośród wszystkich zalecanych przez wytyczne opcji terapeutycznych w leczeniu I linii przewlekłej białaczki limfocytowej zasadne jest uwzględnienie jako komparatorów opcji terapeutycznych stanowiących aktualną praktykę kliniczną w tej grupie chorych. Schemat FCR stanowi obecnie leczenie z wyboru w terapii pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej, ze względu na bardzo dobre wyniki w tym zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego w tej grupie chorych (wyniki badania CLL10). Kolejno w przypadku chorych starszych >65 lat i/lub z obecnością nawracających infekcji stosuje się schemat BR (na podstawie wyników analizy w podgrupach z badania CLL10, która wskazała na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS i PFS pomiędzy schematem FCR i BR w populacji chorych starszych). Schemat CCR nie jest stosowany powszechnie o czym świadczy wypowiedź pisemna prof. Hus [71] wskazująca, iż schemat CCR u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową stosowany jest w Polsce obecnie bardzo rzadko (1%?).

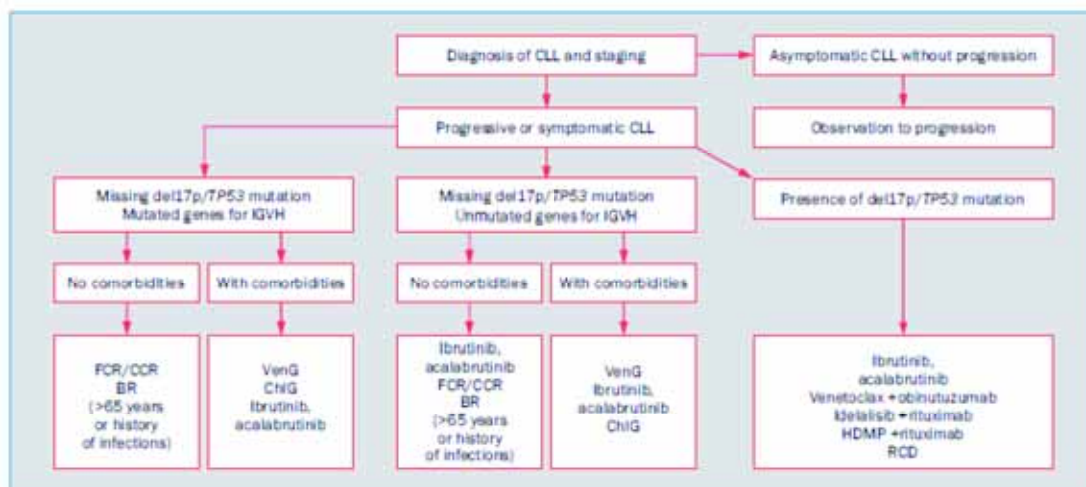
Ponadto, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (akalabrutynib oraz ibrutynib) będące aktualnie leczeniem z wyboru (nowe terapie), stwarzają szanse na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie przeżycia [71] w populacji chorych z delecją 17p/mutacją TP53 w związku z objęciem ich finansowaniem ze środków publicznych stanowią obecnie standard postępowania w tej grupie chorych. Zatem wskazywane przez wytyczne schematy HDMP+RXT

oraz RCD (u chorych z cytopeniami autoimmunizacyjnymi) stanowią jedynie **leczenie o charakterze paliatywnym** o wątpliwym bezpieczeństwie (kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko immunosupresji) i nie zalicza się ich do preferowanych opcji terapeutycznych w tej grupie chorych [71]. Należy się zatem spodziewać, iż ich obecny udział w leczeniu chorych z delecją 17p/mutacją *TP53* jest niewielki. Podobnie, biorąc pod uwagę, iż idelalizyb nie jest aktualnie finansowany w leczeniu uprzednio nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej oraz fakt, iż jest on wskazany w przypadku bardzo wąskiej grupy chorych, u których nie można zastosować inhibitorów BCL-2 oraz BCR, nie stanowi on istotnej opcji terapeutycznej w rozważanej w niniejszej analizie grupie chorych.

Zatem w oparciu o powyższe w ramach technologii alternatywnych uwzględniono następujące schematy leczenia/leki:

- FCR (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid),
- BR (bendamustyna + rytuksymab),
- IBR (ibrutynib),
- AKAL (akalabrutynib).

Rysunek 5. Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [52]*



*IGVH – Region zmienny łańcucha ciężkiego immunoglobuliny; FCR – rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid; CCR – kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab, BR – bendamustyna + rytuksymab; VenG – wenetoklaks + obinutuzumab; CHG – chlorambucyl + obinutuzumab; HDMP – metyloprednizolon w wysokich dawkach; RCD – rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon

Tabela 27. Podsumowanie wyboru technologii alternatywnych dla VEN+OBI

| Schemat/ leczenie | Zalecany przez wytyczne leczenia PBL jako terapia I linii | Finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu PBL | Adekwatny komparator |
|-------------------|---|--|---|
| FCR | + (bez del17p/ mutacja <i>TP53</i>) | TAK | TAK |
| CCR | + (bez del17p/ mutacja <i>TP53</i>), wyłącznie przez polskie wytyczne | TAK | NIE (rzadko stosowany, brak udowodnionej skuteczności) |
| BR | + (bez del17p/ mutacja <i>TP53</i>) | TAK | TAK |
| AKAL | + (z/bez del17p/ mutacja <i>TP53</i>) | TAK | TAK |

| Schemat/ leczenie | Zalecany przez wytyczne leczenia PBL jako terapia I linii | Finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu PBL | Adekwatny komparator |
|-------------------|--|--|---|
| IBR | + (z/bez del17p/mutacja TP53) | TAK | TAK |
| Idelalizyb + R | + (del17p/mutacja TP53) (jako leczenie ostatniego wyboru, w przypadku braku dostępności leków z grupy BCL-2/BTKi) | NIE | NIE (niefinansowany, stosowany rzadko, dla ściśle zdefiniowanej grupy chorych) |
| HDMP + R | + (del17p/mutacja TP53, określane jako leczenie paliatywne , zalecane wyłącznie w przypadku braku możliwości zastosowania innych skutecznych leków w tym inhibitorów BCR) | TAK | NIE (rzadko stosowany, toksyczność kortykosteroidów) |
| RCD | + (del17p/mutacja TP53, określane jako leczenie paliatywne , zalecane wyłącznie w przypadku braku możliwości zastosowania innych skutecznych leków w tym inhibitorów BCR) | TAK | NIE (zarezerwowany dla chorych z cytopeniami autoimmunizacyjnymi, toksyczność GKS) |

4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu PBL przedstawiono w rozdziale 1.1, na podstawie aktualnego z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 roku [4].

Do alternatywnych technologii medycznych należą:

- fosforan fludarabiny (*Fludarabini phosphas*)

Charakterystykę technologii alternatywnej przedstawiono na podstawie produktu Fludara Oral, 10 mg, tabletki powlekane [88], który jest jedynym przedstawicielem powyższej substancji czynnej.

- cyklofosfamid (*Cyclophosphamidum*)

Charakterystykę technologii alternatywnej przedstawiono na podstawie produktu Endoxan w postaci proszku (1g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) i tabletek (50mg, tabletki drażowane) [89, 90]. W ramach wykazu leków refundowanych dostępne są trzy produkty z tą substancją czynną: Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań (1 fioł./1000 mg), Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań (1 fioł./200 mg) oraz Endoxan, tabl. Drażowane (50 mg/50 szt.).

- rytuksymab (*Rituximabum*)

Charakterystykę technologii alternatywnej przedstawiono na podstawie produktu MabThera 100 mg lub 500mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [91]. W ramach wykazu leków refundowanych dostępnych jest sześć produktów w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji: MabThera (2 fioł.po 10 ml, 1 fioł.po 50 ml), Riximyo (2 fioł.po 10 ml, 1 fioł.po 50 ml) oraz Ruxience (1 fioł.po 10 ml, 1 fioł.po 50 ml).

- chlorowodorek bendamustyny (*Bendamustini hydrochloridum*)

Charakterystykę technologii alternatywnej przedstawiono na podstawie produktu Bendamustine Zentiva, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [92]. W ramach wykazu leków refundowanych dostępnych jest 6 produktów z tą substancją czynną: Bendamustine Accord (5 fioł. po 100 mg, 5 fioł. po 25 mg), Bendamustine Glenmark (5 fioł. po 100 mg, 5 fioł. po 25 mg), Bendamustine Zentiva. (5 fioł. po 100 mg, 5 fioł. po 25 mg).

- Akalabrutynib (Calquence®)
- Ibrutynib (Imbruvica®)

W poniższych tabelach zaprezentowano szczegółowe charakterystyki alternatywnych technologii medycznych.

Tabela 28. Charakterystyka technologii alternatywnej: Fludara Oral, 10 mg, tabletki powlekane (fosforan fludarabiny) [88]

| Informacje | Dane |
|--|---|
| Nazwa substancji czynnej | Fosforan fludarabiny |
| Nazwa handlowa i postać farmaceutyczna | Fludara Oral, 10 mg, tabletki powlekane Tabletka lososioróżowa w kształcie kapsułki, oznakowana po jednej stronie literami „LN” w sześciokącie. |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Kod ATC: L01BB05; Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; Antymetabolity; Analogi puryn; Fludarabina. |
| Mechanizm działania | Produkt Fludara Oral zawiera fosforan fludarabiny, fluorowany analog nukleotydowy widarabiny, produktu leczniczego o działaniu przeciwwirusowym – 9-beta-D-arabino-furanosyladeninę (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. |
| Wskazania do stosowania | 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. |
| Dawkowanie | Produkt Fludara Oral powinien być stosowany pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowych. <u>Dorośli</u> Zalecana dawka fosforanu fludarabiny wynosi 40 mg/m ² 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/m ² pc./dobę). Poniższa tabela umożliwia obliczenie ilości tabletek produktu Fludara Oral w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta: |

| Informacje | Dane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--|---|-------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|-------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|--------|-------------|
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Powierzchnia ciała pacjenta (m²)</th> <th>Całkowita dawka leku (mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta (w zaokrągleniu do liczb całkowitych)</th> <th>Ilość tabletek na dobę (całkowita dawka dobową)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,75-0,88</td> <td>30-35</td> <td>3 (30 mg)</td> </tr> <tr> <td>0,89-1,13</td> <td>36-45</td> <td>4 (40 mg)</td> </tr> <tr> <td>1,14-1,38</td> <td>46-55</td> <td>5 (50 mg)</td> </tr> <tr> <td>1,39-1,63</td> <td>56-65</td> <td>6 (60 mg)</td> </tr> <tr> <td>1,64-1,88</td> <td>66-75</td> <td>7 (70 mg)</td> </tr> <tr> <td>1,89-2,13</td> <td>76-85</td> <td>8 (80 mg)</td> </tr> <tr> <td>2,14-2,38</td> <td>86-95</td> <td>9 (90 mg)</td> </tr> <tr> <td>2,39-2,50</td> <td>96-100</td> <td>10 (100 mg)</td> </tr> </tbody> </table> | 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 (30 mg) | 0,89-1,13 | 36-45 | 4 (40 mg) | 1,14-1,38 | 46-55 | 5 (50 mg) | 1,39-1,63 | 56-65 | 6 (60 mg) | 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) |
| 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 (30 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0,89-1,13 | 36-45 | 4 (40 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,14-1,38 | 46-55 | 5 (50 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,39-1,63 | 56-65 | 6 (60 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Nie zaleca się dostosowania dawki w pierwszym cyklu leczenia (rozpoczęcie terapii produktem Fludara Oral) z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności. 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 x 10⁹ /l a liczba płytek krwi powyżej 100 x 10⁹ /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.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Granulocyty i (lub) Płytki [10⁹/l]</th> <th>Dawka fosforanu fludarabiny</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,5-1,0</td> <td>30 mg/m² pc./dobę</td> </tr> <tr> <td>< 0,5</td> <td>20 mg/m² pc./dobę</td> </tr> </tbody> </table> <p>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.</p> | Granulocyty i (lub) Płytki [10 ⁹ /l] | Dawka fosforanu fludarabiny | 0,5-1,0 | 30 mg/m ² pc./dobę | < 0,5 | 20 mg/m ² pc./dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Granulocyty i (lub) Płytki [10 ⁹ /l] | Dawka fosforanu fludarabiny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0,5-1,0 | 30 mg/m ² pc./dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 0,5 | 20 mg/m ² pc./dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sposób podawania | <p>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.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji | <p>W badaniu klinicznym, w którym w terapii opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), zastosowano dożylnie produkt Fludara w skojarzeniu z pentostatyną (deoksykoformycyną), zanotowano niedopuszczalnie dużą ilość przypadków śmiertelnej toksyczności płucnej. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Fludara Oral w skojarzeniu z pentostatyną.</p> <p>Dipirydamol i inne inhibitory wychwyty adenozyliny mogą zmniejszać skuteczność terapeutyczną produktu Fludara Oral.</p> <p>Podczas badań klinicznych i doświadczeń przeprowadzonych w warunkach in vitro wykazano, że podczas stosowania produktu Fludara Oral w skojarzeniu z cytarabiną w komórkach białaczkowych wzrosło maksymalne stężenie wewnątrzkomórkowe oraz wewnątrzkomórkowa ekspozycja Ara-CTP (aktywny metabolit cytarabiny). Nie wpłynęło to na stężenia Ara-C w osoczu oraz szybkość eliminacji Ara-CTP.</p> <p>W badaniu klinicznym parametry farmakokinetyczne po podaniu doustnym nie zmieniły się znacząco pod wpływem przyjmowanego równocześnie posiłku.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Informacje | Dane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|-----------------------|-----------------------|---|---------------|--|--------|---|---|---------------|---|---|---------------|--|--------|---------------|---|----------------|---|--------|-------------|--|----------------|---|--------|---------------------|------------------------------------|----------------|-----------|--------|---|----------|-----------------|-----------------------|--------|---------------------|--------|--|-------------------------|--------|-----------------------------|--|---------------|--------|
| Przeciwwskazania | <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min; • niewyrównana niedokrwistość hemolityczna; • laktacja. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Działania niepożądane | <p>Na podstawie zdobytego doświadczenia po zastosowaniu produktu Fludara Oral, do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: mielosupresja (neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość), zakażenia, w tym zapalenie płuc, kaszel, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, nudności, wymioty i biegunka. Inne, często spotykane działania to: dreszcze, obrzęk, złe samopoczucie, neuropatia obwodowa, zaburzenia widzenia, jadłowstręt, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej i wysypka skórna. U pacjentów leczonych produktem Fludara Oral występowały ciężkie zakażenia oportunistyczne. Donoszono o przypadkach zgonów w wyniku ciężkich działań niepożądanych.</p> <p>W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów MedDRA). Częstość występowania podano na podstawie danych z badań klinicznych bez względu na związek przyczynowy ze stosowaniem produktu Fludara Oral. Działania niepożądane występujące rzadko określono przede wszystkim w oparciu o doświadczenia uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.</p> <p>Podczas stosowania dawek terapeutycznych mogą wystąpić nieliczne działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów MedDRA</th> <th>Częstość występowania</th> <th>Działanie niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> <td>Bardzo często</td> <td>Zakażenia / zakażenia oportunistyczne (w wyniku uaktywnienia się latentnego wirusa, np. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, wirus Herpes zoster, wirus Epsteina-Barr), zapalenie płuc</td> </tr> <tr> <td>Rzadko</td> <td>Zaburzenia limfoproliferacyjne (związane z wirusem EBV)</td> </tr> <tr> <td>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</td> <td>Bardzo często</td> <td>Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa (głównie związana z wcześniejszym, równoległym lub późniejszym leczeniem lekami alkilującymi, inhibitorami topoizomerazy lub radioterapią)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> <td>Bardzo często</td> <td>Neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia</td> </tr> <tr> <td>Często</td> <td>Mielosupresja</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia układu immunologicznego</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Zaburzenia autoimmunologiczne (w tym autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zespół Evansa, płamica małopłytkowa, hemofilia nabyta, pęcherzyca)</td> </tr> <tr> <td>Często</td> <td>Jadłowstręt</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Zespół lizy guza (w tym niewydolność nerek, kwasica metaboliczna, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperurykemia, hematuria, obecność kryształków w moczu, hiperfosfatemia)</td> </tr> <tr> <td>Często</td> <td>Neuropatia obwodowa</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Zaburzenia układu nerwowego</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Splątanie</td> </tr> <tr> <td>Rzadko</td> <td>Śpiączka, napady padaczkowe, pobudzenie</td> </tr> <tr> <td>Nieznana</td> <td>Krwotok mózgowy</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia oka</td> <td>Często</td> <td>Zaburzenia widzenia</td> </tr> <tr> <td>Rzadko</td> <td>Ślepotą, zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia serca</td> <td>Rzadko</td> <td>Niewydolność serca, arytmia</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Bardzo często</td> <td>Kaszel</td> </tr> </tbody> </table> | Klasyfikacja układów MedDRA | Częstość występowania | Działanie niepożądane | Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | Zakażenia / zakażenia oportunistyczne (w wyniku uaktywnienia się latentnego wirusa, np. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, wirus Herpes zoster, wirus Epsteina-Barr), zapalenie płuc | Rzadko | Zaburzenia limfoproliferacyjne (związane z wirusem EBV) | Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Bardzo często | Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa (głównie związana z wcześniejszym, równoległym lub późniejszym leczeniem lekami alkilującymi, inhibitorami topoizomerazy lub radioterapią) | Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | Neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia | Często | Mielosupresja | Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często | Zaburzenia autoimmunologiczne (w tym autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zespół Evansa, płamica małopłytkowa, hemofilia nabyta, pęcherzyca) | Często | Jadłowstręt | Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Niezbyt często | Zespół lizy guza (w tym niewydolność nerek, kwasica metaboliczna, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperurykemia, hematuria, obecność kryształków w moczu, hiperfosfatemia) | Często | Neuropatia obwodowa | Zaburzenia układu nerwowego | Niezbyt często | Splątanie | Rzadko | Śpiączka, napady padaczkowe, pobudzenie | Nieznana | Krwotok mózgowy | Zaburzenia oka | Często | Zaburzenia widzenia | Rzadko | Ślepotą, zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego | Zaburzenia serca | Rzadko | Niewydolność serca, arytmia | | Bardzo często | Kaszel |
| Klasyfikacja układów MedDRA | Częstość występowania | Działanie niepożądane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | Zakażenia / zakażenia oportunistyczne (w wyniku uaktywnienia się latentnego wirusa, np. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, wirus Herpes zoster, wirus Epsteina-Barr), zapalenie płuc | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rzadko | Zaburzenia limfoproliferacyjne (związane z wirusem EBV) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Bardzo często | Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa (głównie związana z wcześniejszym, równoległym lub późniejszym leczeniem lekami alkilującymi, inhibitorami topoizomerazy lub radioterapią) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | Neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Często | Mielosupresja | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często | Zaburzenia autoimmunologiczne (w tym autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zespół Evansa, płamica małopłytkowa, hemofilia nabyta, pęcherzyca) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Często | Jadłowstręt | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Niezbyt często | Zespół lizy guza (w tym niewydolność nerek, kwasica metaboliczna, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperurykemia, hematuria, obecność kryształków w moczu, hiperfosfatemia) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Często | Neuropatia obwodowa | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Niezbyt często | Splątanie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rzadko | Śpiączka, napady padaczkowe, pobudzenie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Nieznana | Krwotok mózgowy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia oka | Często | Zaburzenia widzenia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rzadko | Ślepotą, zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia serca | Rzadko | Niewydolność serca, arytmia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Bardzo często | Kaszel | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Informacje | Dane | | |
|--|--|--|---|
| | Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Niezbyt często | Toksyczne działanie na płuca (w tym włóknienie płuc, zapalenie płuc, duszność) |
| | | Nieznana | Krwotok płucny |
| | Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | Wymioty, biegunka, nudności |
| | | Często | Zapalenie jamy ustnej |
| | | Niezbyt często | Krwotok żołądkowo-jelitowy, zmiany aktywności enzymów trzustki |
| | Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Niezbyt często | Zmiany aktywności enzymów wątroby |
| | Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często | Wysypka |
| | | Rzadko | Rak skóry, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella), zespół Stevens-Johnsona |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Nieznana | Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | Gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie | |
| | Często | Obrzęk, zapalenie błon śluzowych, dreszcze, złe samopoczucie | |
| Podmiot odpowiedzialny | Genzyme Europe B.V. Gooimeer 10 1411 DD Naarden Holandia | | |
| Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | 11833 | | |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia | 30.04.2004 r. 29.04.2008 r. 29.09.2008 r. | | |
| Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA | - | | |
| Status refundacyjny w Polsce | Fosforan fludarabiny jest substancją czynną refundowaną w Polsce w ramach chemioterapii (grupa limitowa: 1017.2, Fludarabinum p.o.). | | |

Tabela 29. Charakterystyka technologii alternatywnej: ENDOXAN, proszek lub tabletki (Cyklofosfamid) [89, 90]

| Informacje | Dane |
|--|---|
| Nazwa substancji czynnej | Cyklofosfamid |
| Nazwa handlowa i postać farmaceutyczna | Endoxan, 1g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań → jedna fiołka zawiera: 1g cyklofosfamid (Cyclophosphamidum) w postaci cyklofosfamidu jednowodnego w ilości 1070 mg. Endoxan, 50mg, tabletki drażowane → jedna tabletki drażowana zawiera: 50 mg cyklofosfamid (Cyclophosphamidum) w postaci cyklofosfamidu jednowodnego w ilości 53,5 mg |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Grupa terapeutyczna w kodzie ATC; L 01 AA 01 |
| Mechanizm działania | Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamid, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne |

| Informacje | Dane |
|---------------------------------------|--|
| | <p>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.</p> <p>Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące.</p> <p>Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.</p> |
| <p>Wskazania do stosowania</p> | <p>Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:</p> <p>Białaczki: Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.</p> <p>Chłoniaki złośliwe: ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak niezziarniczny, szpiczak mnogi.</p> <p>Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rak jajnika, • rak piersi, • drobnokomórkowy rak płuc, • neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), • mięsak Ewinga, • mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, • kostniakomięsak, • ziarniniak Wegenera. <p>Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.</p> <p>Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka anemia aplastyczna, • ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, • przewlekła białaczka szpikowa. |
| <p>Dawkowanie</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu. • 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. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki. • 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>Stosowanie dożylnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem ocenić wzrokowo w kierunku obecności nierozpuszczalnych cząstek lub zmiany zabarwienia, o ile pozwalają na to właściwości roztworu i rodzaj opakowania. |

| Informacje | Dane |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Podanie dożylnie należy najlepiej przeprowadzać w postaci wlewu. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo działań niepożądanych, które wydają się zależeć od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, niedrożność jamy nosowej, pieczenie skóry głowy), cyklofosfamid należy podawać w postaci bardzo powolnego wstrzyknięcia lub wlewu. Czas trwania wlewu powinien być także dostosowany do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik we wlewie. • W przypadku podawania w bezpośrednim wstrzyknięciu, cyklofosfamid do podawania pozajelitowego należy rozpuścić w soli fizjologicznej (0,9% sodu chłorek). Cyklofosfamid rozpuszczony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być bezpośrednio wstrzykiwany. • W celu przygotowania wlewu, cyklofosfamid należy rozpuścić w jałowej wodzie i podawać dożylnie. • Przed podaniem pozajelitowym substancja musi być całkowicie rozpuszczona. |
| Sposób podawania | Doustnie w postaci tabletek, dożylnie (wlew) w postaci proszku |
| Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji | <p>Planowane podanie, jednocześnie lub następczo, innych substancji lub terapii, które mogą zwiększyć prawdopodobieństwo lub nasilić działania toksyczne (w wyniku interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych) wymaga uważnej indywidualnej oceny spodziewanych korzyści i ryzyka. Pacjenci otrzymujący takie złożone leczenie muszą być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia oznak toksyczności, aby umożliwić szybką interwencję. Pacjenci leczeni cyklofosfamidem i środkami, które zmniejszają jego aktywację, powinni być monitorowani pod kątem potencjalnego spadku skuteczności terapeutycznej i potrzeby dostosowania dawki.</p> <p><u>Interakcje wpływające na farmakokinetykę cyklofosfamidu i jego metabolitów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie aktywacji cyklofosfamidu może zmienić skuteczność leczenia cyklofosfamidem. Do substancji, które opóźniają aktywację cyklofosfamidu zalicza się: <ul style="list-style-type: none"> – aprepitant – bupropion – busulfan: Wykazano, że u pacjentów, którzy otrzymują wysokie dawki cyklofosfamidu w czasie poniżej 24 h po przyjęciu wysokich dawek busulfanu, szybkość usuwania cyklofosfamidu ulega zmniejszeniu, a okres jego półtrwania wydłuża się. – ciprofloksacyna: Zastosowanie ciprofloksacyny przed leczeniem cyklofosfamidem (stosowana do kondycjonowania przed przeszczepem szpiku kostnego), może spowodować nawrót choroby zasadniczej. – chloramfenikol – flukonazol – itrakonazol – prasugrel – sulfonamidy – tiotepa: W przypadku zastosowania tiotepy godzinę przed podaniem cyklofosfamidu, przy dużych dawkach leków chemioterapeutycznych, zgłaszano silne hamowanie przez tiotepę bioaktywacji cyklofosfamidu • Zwiększenie stężenia cytotoksycznych metabolitów może wystąpić przy podawaniu takich substancji jak: <ul style="list-style-type: none"> – allopurinol – wodzian chloralu – cymetydyna – disulfiram – aldehyd glicerynowy |

| Informacje | Dane |
|------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> – induktory ludzkich wątrobowych i pozawątrobowych enzymów mikrosomalnych (np. cytochrom P450 enzymów): W przypadku uprzedniego lub jednoczesnego leczenia substancjami, które wywołują zwiększoną aktywność wątrobowych i pozawątrobowych enzymów mikrosomalnych, takimi jak ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca i kortykosteroidy, należy wziąć pod uwagę możliwość indukcji tych enzymów. – inhibitory proteaz: Jednoczesne stosowanie inhibitorów proteaz może zwiększyć stężenie cytotoksycznych metabolitów. U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid, doksorubicynę i etopozyd (CDE), stosowanie terapii opartych o inhibitory proteaz związane było z wyższą częstością zakażeń i neutropenią niż stosowanie terapii opartych o NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy). <ul style="list-style-type: none"> • ondansetron <p>Zgłaszano przypadki interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ondansetronem i dużymi dawkami cyklofosfamidu, których wynikiem było zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC) dla cyklofosfamidu.</p> <p><u>Interakcje farmakodynamiczne i interakcje o nieznanym mechanizmie wpływające na stosowanie cyklofosfamidu</u></p> <p>Stosowanie cyklofosfamidu jednocześnie lub następczo z innymi środkami o podobnym działaniu toksycznym może spowodować nasilenie (nasilenie) działań toksycznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nasilone działanie toksyczne na krew i układ krwiotwórczy i (lub) immunosupresja mogą być wynikiem łącznego efektu działania cyklofosfamidu i na przykład <ul style="list-style-type: none"> – inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE): Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą wywołać leukopenię. – natalizumabu – paklitakselu: zgłaszano nasilenia działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy po podaniu cyklofosfamidu po wlewie paklitakselu. – tiazydowych leków moczopędnych – zydowudyny • Nasilenie działania kardiotoxycznego może być wynikiem łącznego efektu działania cyklofosfamidu i na przykład <ul style="list-style-type: none"> – antybiotyków antracyklinowych – cytarabiny – pentostatyny – radioterapii okolic serca – trastuzumabu • Nasilenie działania toksycznego na płuca może być wynikiem łącznego efektu działania cyklofosfamidu i na przykład <ul style="list-style-type: none"> – amiodaronu – G-CSF, GM-CSF (czynnik wzrostu kolonii granulocytów, czynnik wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów): Dane wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia działań toksycznych na płuca u pacjentów leczonych cytotoksyczną chemioterapią obejmującą cyklofosfamid i G-CSF lub GM-CSF. • Nasilenie działania nefrotoksycznego może być wynikiem łącznego efektu działania cyklofosfamidu i na przykład <ul style="list-style-type: none"> – amfoterycyny B – indometacyny: Przy jednoczesnym stosowaniu indometacyny zgłaszano ostre zatrucie wodne. • Nasilenie innych działań toksycznych <ul style="list-style-type: none"> – azatiopryna: Zwiększone ryzyko hepatotoksyczności (martwica wątroby) – busulfan: Stwierdzono zwiększoną częstość występowania choroby wenookluzyjnej wątroby i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. |

| Informacje | Dane |
|------------------------------|---|
| | <p>– inhibitory proteaz: zwiększona częstość występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej</p> <p><u>Inne interakcje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • alkohol → U zwierząt z nowotworami, którym podawano etanol (alkohol) i jednocześnie doustnie, małe dawki cyklofosfamidu zaobserwowano jego zmniejszone działanie przeciwnowotworowe. U niektórych pacjentów, alkohol może nasilić wymioty i nudności wywołane cyklofosfamidem. • etanercept → U pacjentów z ziarniniakiem Wegenera, włączenie etanerceptu do standardowego leczenia, w skład którego wchodził cyklofosfamid, wiązało się z większą częstością występowania złośliwych guzów litych w innej lokalizacji niż na skórze. • metronidazol → U pacjenta przyjmującego cyklofosfamid i metronidazol odnotowano ostrą encefalopatię. Związek przyczynowy nie jest jasny. W badaniach na zwierzętach, łączne podawanie cyklofosfamidu z metronidazolem związane było ze zwiększoną toksycznością cyklofosfamidu. • tamoksifen → Jednoczesne stosowanie tamoksifenu i chemioterapii może zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych <p><u>Interakcje wpływające na farmakokinetykę i/lub działanie innych leków</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bupropion → Metabolizm cyklofosfamidu przez CYP2B6 może hamować metabolizm bupropionu. • kumaryny → U pacjentów przyjmujących warfarynę i cyklofosfamid zgłaszano zarówno nasilenie, jak i osłabienie efektu działania warfaryny. • cyklosporyna → U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid w połączeniu z cyklosporyną zgłaszano zmniejszone stężenie cyklosporyny w surowicy krwi w porównaniu do pacjentów otrzymujących samą cyklosporynę. W wyniku tej interakcji może zwiększyć się częstość występowania choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. • depolaryzujące leki zwiotczające mięśnie → Leczenie cyklofosfamidem powoduje znaczące i trwałe hamowanie aktywności cholinesterazy. Jeżeli jednocześnie stosuje się depolaryzujące leki zwiotczające mięśnie (np. sukcyńlocholinę) może dochodzić do przedłużonych okresów bezdechu. Jeśli pacjent był leczony cyklofosfamidem w ciągu 10 dni przed poddaniem się znieczuleniu ogólnemu, należy poinformować o tym anestezjologa. • digoksyna, β-acetyldigoksyna → Zaobserwowano, że leczenie cytotoksyczne zaburza jelitową absorpcję tabletek digoksyny i β-acetyldigoksyny. • szczepionki → Ponieważ cyklofosfamid działa immunosupresyjnie można spodziewać się zmniejszonej odpowiedzi na szczepienie. Stosowanie szczepionki zawierającej żywe wirusy może prowadzić do zakażenia indukowanego szczepionką. • werapamil → Zaobserwowano, że leczenie cytotoksyczne zaburza jelitową absorpcję werapamilu podawanego doustnie |
| Przeciwwskazania | <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. |
| Działania niepożądane | <p>Częstość występowania działań niepożądanych jest sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 - <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 - <1/100), rzadko (≥1/10 000 - <1/1, 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu cyklofosfamidu do obrotu)</p> |

| Informacje | Dane | | |
|--|-----------------------------|-----------------------|---|
| | Klasyfikacja układów MedDRA | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | Często | Zakażenia |
| | | Niezbyt często | Zapalenie płuc, sepsa |
| | | Bardzo rzadko | Wstrząs septyczny |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | Rzadko | Nowotwory wtórne, nowotwór pęcherza, zmiany mielodysplastyczne, nowotwór dróg moczowych, ostra białaczka |
| | | Bardzo rzadko | Zespół rozpadu guza |
| | | Nieznana | Chłoniak, mięsak, rak nerkokomórkow, rak miedniczki nerkowej, rak tarczycy |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Bardzo często | Zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia |
| | | Często | Gorączka neutropeniczna |
| | | Niezbyt często | Trombocytopenia Niedokrwistość |
| | | Bardzo rzadko | Zespół hemolityczno-mocznicowy, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Bardzo rzadko | Agranulocytoza, limfopenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny |
| | | Bardzo często | Immunosupresja |
| | | Niezbyt często | Reakcje rzekomo-anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości |
| | | Bardzo rzadko | Wstrząs anafilaktyczny |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | Niezbyt często | Zaburzenia owulacji, zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych |
| | | Rzadko | Nieodwracalne zaburzenia owulacji |
| | | Bardzo rzadko | SIADH (Zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Niezbyt często | Anoreksja |
| | | Rzadko | Odwodnienie |
| | | Bardzo rzadko | Zatrzymanie płynów Hiponatremia |
| | | Nieznana | Zmiany stężenia glukozy we krwi (zwiększenie lub zmniejszenie) |
| Zaburzenia psychiczne | | Bardzo rzadko | Stan splątania |
| | | Rzadko | Zawroty głowy |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Bardzo rzadko | Drgawki, parestezja, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowa |
| | | Nieznana | Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, mielopatia, utrata czucia, osłabienie czucia, drżenie mięśniowe, zaburzenia węchu (parosmia), encefalopatia, neuropatia obwodowa, polineuropatia, nerwobóle |
| | | Rzadko | Niewyraźne widzenie |
| Zaburzenia oka | | Bardzo rzadko | Zaburzenia wzroku, zapalenie spojówek i obrzęk oka łącznie z nadwrażliwością |
| | | Nieznana | Wzmoczone łzawienie |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Nieznana | Głuchota, szum w uszach |
| Zaburzenia serca | | Niezbyt często | Kardiomiopatia, niewydolność serca, tachykardia |
| | | Rzadko | Niemiarowość, niemierność komorowa, niemiarność nadkomorowa |
| | | Bardzo rzadko | Migotanie przedsionków, migotanie komór, dusznica bolesna, zawał serca, zatrzymanie serca, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia |
| | | Nieznana | Częstoskurcz komorowy, wstrząs kardiogeny, wysięk z osierdzia, krwawienie do mięśnia sercowego, niewydolność lewej komory, rzadkoskurcz, palpacje, |

| Informacje | Dane | |
|--|----------------|--|
| Zaburzenia naczyniowe | | wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie, zmniejszenie frakcji wyrzutowej |
| | Rzadko | Krwawienie |
| | Bardzo rzadko | Choroba zakrzepowo – zatorowa, zmiany w ciśnieniu krwi |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Nieznana | Zatorowość płucna, zakrzepica żylna, zapalenie naczyń Ischemia obwodowa, zaczerwienienie twarzy |
| | Bardzo rzadko | Skurcz oskrzeli, duszność, kaszel, zapalenie płuc śródmięszkowe, zapalenie płuc, przewlekłe śródmięszkowe zwłóknienie płuc, toksyczny obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, niewydolność oddechowa, ciężki ostry zespół oddechowy (ARDS), niespecyficzne zaburzenia płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, nadciśnienie płucne |
| | Nieznana | Niedrożność jamy nosowej, uczucie dyskomfortu w nosie, ból jamy ustnej i gardła, wyciek z nosa, kichanie, choroba wenookluzyjna płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Rzadko | Biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha |
| | Bardzo rzadko | Puchlina brzuszna, owrzodzenie, krwotoczne zapalenie okrężnicy, ostre zapalenie trzustki |
| | Nieznana | Uczucie dyskomfortu w brzuchu, zapalenie ślinianek przyusznych, krwotoki z żołądka i jelit, zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit, zapalenie kątnicy |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Rzadko | Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby |
| | Bardzo rzadko | Zespół zamknięcia żył wątrobowych (lub choroba żylna-okluzyjna wątroby lub zakrzepowo -zarostowa choroba naczyń żylnych wątroby), powiększenie wątroby, żółtaczką, uczynnienie wirusa zapalenia wątroby |
| | Nieznana | Cholestatyczne zapalenie wątroby, hepatotoksyczność z niewydolnością wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | Łysienie |
| | Niezbyt często | Łysina |
| | Rzadko | Wysypka, zapalenie skóry, stan zapalny skóry |
| | Bardzo rzadko | Zespół Stevensa -Johnsona Martwica naskórka, ciężka reakcja skórna, odbarwienie dłoni, paznokci i spodu stóp, świąd zapalny, rumień w miejscu naświetlania |
| | Nieznana | Polekowe zapalenie skóry wywołane wcześniejszym naświetlaniem, rumień wielopostaciowy, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, pokrzywka, rumień, obrzęk twarzy, nadmierne pocenie |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo rzadko | Rozpad mięśni prądkowanych, kurcz |
| | Nieznana | Skleroderma, skurcze mięśni, bóle mięśni, bóle stawów |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Bardzo często | Zapalenie pęcherza, krwinkomocz |
| | Często | Krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu |
| | Bardzo rzadko | Krwawienie z cewki moczowej, obrzęk ściany pęcherza moczowego, zapalenie śródmięszkowe, zwłóknienie i stwardnienie pęcherza moczowego, niewydolność nerek, zaburzona czynność nerek |
| | Nieznana | Martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatia toksyczna, krwotoczne zapalenie moczowodów, wrzodzące zapalenie pęcherza moczowego, zwężenie pęcherza |

| Informacje | Dane | |
|---|--|---|
| | | moczowego, nerkopochodna moczówka prosta, atypowe komórki nabłonka pęcherza moczowego, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi |
| | Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | Nieznana Poród przedwczesny |
| | Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często Gorączka |
| | | Często Dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej |
| | | Rzadko Ból w klatce piersiowej |
| | Badania diagnostyczne | Bardzo rzadko Ból głowy, ból, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, np. zapalenie żyły, niewydolność wielonarządowa |
| | | Niezbyt często Zmiany w EKG Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. LVEF – <i>Left ventricular ejection fraction</i>), zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, |
| | | Rzadko zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie: AsPAT AlAT gamma-GT (Gamma-glutamylotranspeptydaza), fosfatazy alkalicznej, bilirubiny |
| | | Bardzo rzadko Zwiększanie masy ciała, spadek ciśnienia krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny |
| | Nieznana Zmniejszone stężenie estrogenów we krwi, zwiększone stężenie gonadotropiny we krwi | |
| Podmiot odpowiedzialny | Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa | |
| Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | R/2410 | |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia | 01.09.1993/14.06.1999/16.12.2008 | |
| Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA | - | |
| Status refundacyjny w Polsce | Cyklofosfamid jest substancją czynną refundowaną w Polsce w ramach chemioterapii (grupa limitowa: 1010.1, <i>Cyclophosphamidum inj.</i> , 1010.2, <i>Cyclophosphamidum p.o.</i>). | |

Tabela 30. Charakterystyka technologii alternatywnej: MabThera 100 mg lub 500mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (Rytuksymab) [91]

| Informacje | Dane |
|---|--|
| Nazwa substancji czynnej | Rytuksymab |
| Nazwa handlowa i postać farmaceutyczna | MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Kod ATC: L01XC02; Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne |
| Mechanizm działania | Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 |

| Informacje | Dane |
|---------------------------------------|--|
| | <p>występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.</p> <p>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.</p> <p>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 przeciwciał (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.</p> <p>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 1000 mg 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 delecja 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/μl w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy</p> |
| <p>Wskazania do stosowania</p> | <p>Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:</p> <p><u>Chłoniaki nieziarnicze (NHL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią. • Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. • Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii. • 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 (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). • Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku \geq 6 miesięcy do < 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami |

| Informacje | Dane |
|--------------------------|--|
| | <p>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 leukemia, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. Burkitt-like lymphoma, BLL).</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</u></p> <p>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.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>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).</p> <p>Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p><u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p><u>Pęcherzyca zwykła</u></p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> |
| Dawkowanie* | <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> <p>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.</p> |
| Sposób podawania* | <p>Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej).</p> <p><u>Premedykacja i leki profilaktyczne</u></p> <p>Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).</p> <p>W przypadku dorosłych chorych na chłoniaki niezłośliwe lub <u>przewlekłą białaczkę limfocytową</u>, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji</p> |

| Informacje | Dane |
|--|--|
| | <p>z glikokortykosteroidem.</p> <p>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 otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji produktu MabThera, aby zmniejszyć szybkość rozwoju i nasilenie ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania cytokin.</p> |
| <p>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</p> | <p>Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji produktu MabThera z innymi lekami.</p> <p>U chorych na PBL równoczesne stosowanie produktu MabThera nie wpływa na parametry farmakokinetyczne fludarabiny ani cyklofosfamid. Ponadto nie ma zauważalnego wpływu fludarabiny ani cyklofosfamid na parametry farmakokinetyczne produktu MabThera.</p> <p>U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów równoczesne podawanie metotreksatu nie wpływało na parametry farmakokinetyczne produktu MabThera.</p> <p>U pacjentów, u których obecne są ludzkie przeciwciała przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA) lub przeciwciała przeciwlekowe (ADA), po podaniu innych przeciwciał monoklonalnych w celach diagnostycznych lub leczniczych mogą wystąpić reakcje alergiczne lub nadwrażliwości. W populacji chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów 283 pacjentów otrzymywało kolejne leczenie biologiczne DMARD po terapii lekiem MabThera.</p> <p>W grupie tych pacjentów częstość występowania klinicznie istotnych infekcji wynosiła 6,01 na 100 pacjento-lat, w porównaniu do częstości 4,97 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej biologiczne DMARD.</p> |
| <p>Przeciwwskazania</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • czynne, ciężkie zakażenia • pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. |
| <p>Działania niepożądane</p> | <p>Profil bezpieczeństwa produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych podczas badań klinicznych był zbliżony do obserwowanego dla leku w postaci podawanej dożylnie, za wyjątkiem miejscowych reakcji skórnych. Miejscowe reakcje skórne występowały bardzo często u pacjentów otrzymujących produkt MabThera podskórnie. W badaniu 3. fazy SABRINA (BO22334) reakcje skórne zgłoszono u 20% pacjentów otrzymujących produkt MabThera podskórnie. Najczęściej występującymi miejscowymi reakcjami skórnymi był rumień (13%), ból w miejscu wkłucia (7%) i obrzęk w miejscu wkłucia (4%). Zdarzenia niepożądane po podaniu podskórnym były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wystąpiła miejscowa reakcja skórna 3. stopnia (wysypka w miejscu wkłucia) po zastosowaniu pierwszej dawki produktu MabThera podskórnie (Cykl 2). Miejscowe reakcje skórne jakiegokolwiek stopnia w ramieniu badania, w którym pacjenci otrzymywali produkt MabThera podskórnie występowały najczęściej podczas pierwszego cyklu, następnie podczas drugiego cyklu, a ich częstość malała z każdym kolejnym wstrzyknięciem.</p> <p><u>Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu MabThera w postaci podawanej podskórnie</u></p> <p>Ryzyko wystąpienia ostrych reakcji związanych z podaniem produktu MabThera w postaci podskórnej oceniono w dwóch otwartych badaniach z udziałem chorych na chłoniaka nieziarniczego grudkowego podczas fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego (SABRINA/BO22334) oraz podczas fazy leczenia podtrzymującego (SparkThera/BP22333). W badaniu SABRINA ciężkie reakcje związane z podaniem leku (≥ 3. stopnia) zgłoszono u dwóch pacjentów (2%) po podaniu produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. Były to wysypka 3. stopnia w miejscu wkłucia oraz suchość w jamie ustnej. W badaniu SparkThera nie zgłoszono ciężkich reakcji związanych z podaniem leku.</p> <p><u>Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu MabThera w postaci</u></p> |

| Informacje | Dane | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------|---|--------|---|--------|---------------------------|------------------------------------|---------------|--|--------|--|----------------|---|
| | <p><u>podawanej dożylnie</u></p> <p><i>Doświadczenie dotyczące pacjentów z chłoniakami niezajrzynicznymi i przewlekłą białaczką limfocytową</i></p> <p>Ogólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu chłoniaków niezajrzynicznych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestracyjnych typu PMS (ang. Postmarketing surveillance). U tych pacjentów w leczeniu stosowano produkt MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu MabThera.</p> <p>Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.</p> <p>Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwalniania cytokin i zespołem lizy guza), • infekcje, • zaburzenia sercowo-naczyniowe. <p>Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML). Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w poniższej tabeli. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości kolejność wymienionych działań niepożądanych podana jest zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.</p> <p>Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.</p> <table border="1" data-bbox="505 1522 1360 1948"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów MedDRA</th> <th>Częstość występowania</th> <th>Działanie niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> <td>Bardzo często</td> <td>zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli</td> </tr> <tr> <td>Często</td> <td>posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B¹</td> </tr> <tr> <td>Rzadko</td> <td>ciężkie infekcje wirusowe</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> <td>Bardzo często</td> <td>neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia</td> </tr> <tr> <td>Często</td> <td>niedokrwistość, +pancytopenia, +granulocytopenia</td> </tr> <tr> <td>Niezbyt często</td> <td>zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia</td> </tr> </tbody> </table> | Klasyfikacja układów MedDRA | Częstość występowania | Działanie niepożądane | Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli | Często | posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹ | Rzadko | ciężkie infekcje wirusowe | Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia | Często | niedokrwistość, +pancytopenia, +granulocytopenia | Niezbyt często | zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia |
| Klasyfikacja układów MedDRA | Częstość występowania | Działanie niepożądane | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Często | posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rzadko | ciężkie infekcje wirusowe | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Często | niedokrwistość, +pancytopenia, +granulocytopenia | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Niezbyt często | zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Informacje | Dane | |
|--|----------------|--|
| | Bardzo rzadko | przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy |
| | Nieznana | późna neutropenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Bardzo często | działania niepożądane związane z wlewem ² , obrzęk naczyniowo-ruchowy |
| | Często | nadwrażliwość |
| | Rzadko | anafilaksja |
| | Bardzo rzadko | zespół lizy guza, zespół uwalniania cytokin ² , choroba posurowicza, |
| | Nieznana | związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość ² |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Często | hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia |
| Zaburzenia psychiczne | Niezbyt często | depresja, nerwowość |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często | parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój |
| | Niezbyt często | zaburzenia smaku |
| | Bardzo rzadko | neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego ³ |
| | Nieznana | neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów ³ |
| Zaburzenia oka | Często | zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek |
| | Bardzo rzadko | ciężka utrata widzenia ³ |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Często | szumy uszne, ból ucha |
| | Nieznana | Utrata słuchu ³ |
| Zaburzenia serca | Często | +zawał serca ^{2,3} , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia serca |
| | Niezbyt często | +niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia |
| | Rzadko | ciężkie zaburzenia serca ^{2,3} |
| | Bardzo rzadko | Niewydolność serca ^{2,3} |
| Zaburzenia naczyniowe | Często | nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie |
| | Bardzo rzadko | zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń |
| | Często | skurcz oskrzeli ² , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Niezbyt często | astma, zarostowe zapalenie oskrzeli, zaburzenia płucne, hipoksja |
| | Rzadko | śródmiąższowa choroba płuc ³ |
| | Bardzo rzadko | niewydolność oddechu ² |
| | Nieznana | nacieki płucne |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | nudności |
| | Często | wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła |
| | Niezbyt często | powiększenie obwodu brzucha |
| | Bardzo rzadko | perforacja żołądka lub jelit ³ |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często | wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Bardzo rzadko | niewydolność nerek ² |
| | Bardzo często | gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy |

| Informacje | Dane | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|----------------|-----------------------|-----------------------|---------------|---------------------|
| | <table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</td> <td>Często</td> <td>ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, +zmęczenie, +dreszcze, +niewydolność wielonarządowa²</td> </tr> <tr> <td>Niezbyt często</td> <td>ból w miejscu wkłucia</td> </tr> <tr> <td>Badania diagnostyczne</td> <td>Bardzo często</td> <td>obniżony poziom IgG</td> </tr> </table> <p>W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane (z stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach (1) w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL; (2) Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko; (3) Objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem MabThera; (4) Obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem; (5) w tym przypadki zakończone zgonem.</p> | Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Często | ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, +zmęczenie, +dreszcze, +niewydolność wielonarządowa ² | Niezbyt często | ból w miejscu wkłucia | Badania diagnostyczne | Bardzo często | obniżony poziom IgG |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Często | | ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, +zmęczenie, +dreszcze, +niewydolność wielonarządowa ² | | | | | | |
| | Niezbyt często | ból w miejscu wkłucia | | | | | | | |
| Badania diagnostyczne | Bardzo często | obniżony poziom IgG | | | | | | | |
| Podmiot odpowiedzialny | Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy | | | | | | | | |
| Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | EU/1/98/067/003 | | | | | | | | |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia | 2 czerwca 1998; 20 maja 2008 | | | | | | | | |
| Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA | 28 kwietnia 2022 | | | | | | | | |
| Status refundacyjny w Polsce | Rytuksymab jest substancją czynną refundowaną w Polsce w ramach chemioterapii (grupa limitowa: 1035.0, <i>Rituximabum</i>). | | | | | | | | |

*Sposób podania oraz dawkowanie odnoszą się jedynie do wskazania: przewlekła białaczka limfocytowa.

Tabela 31. Charakterystyka technologii alternatywnej: Bendamustine Zentiva, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [92]

| Informacje | Dane |
|--|---|
| Nazwa substancji czynnej | Chlorowodorek bendamustyny |
| Nazwa handlowa i postać farmaceutyczna | Bendamustine Zentiva, 2,5 mg/ml Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Biały lub prawie biały proszek. |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Kod ATC: L01AA09 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące |
| Wskazania do stosowania | Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę. Chłoniaki niezłazniacze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych w wieku powyżej 65 lat, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, |

| Informacje | Dane |
|--|--|
| | u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib. |
| Dawkowanie | <p><i>Przewlekła białaczka limfocytowa (monoterapia)</i> Chlorowodorek bendamustyny w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu cyklu; co 4 tygodnie.</p> <p><i>Chłoniaki niezłośliwe o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia)</i> Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu cyklu; co 3 tygodnie.</p> <p><i>Szpikzak mnogi</i> Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 – 150 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu, prednizon w dawce 60 mg/m² powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach od 1. do 4.; co 4 tygodnie.</p> |
| Sposób podawania | <p>Podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut (patrz punkt 6.6 ChPL).</p> <p>Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych. Środki ostrożności, które należy podjąć podczas przygotowywania oraz przed podaniem produktu leczniczego</p> <p>Instrukcję dotyczącą rekonstrukcji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem przedstawiono w punkcie 6.6 ChPL.</p> |
| Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji | <p>Nie przeprowadzono badań <i>in vivo</i> dotyczących interakcji.</p> <p>Podczas stosowania chlorowodoru bendamustyny w skojarzeniu z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść do nasilenia działania tego produktu leczniczego i (lub) jednocześnie stosowanych leków na szpik kostny. Każdy rodzaj leczenia wpływającego na pogorszenie stanu ogólnego pacjenta lub zahamowanie czynności szpiku może nasilać toksyczność chlorowodoru bendamustyny. Jednoczesne stosowanie chlorowodoru bendamustyny z cyklosporyną lub takrolimusem może spowodować nadmierne działanie immunosupresyjne obarczone ryzykiem wystąpienia zespołu limfoproliferacyjnego. Leki cytostatyczne mogą powodować zmniejszenie zdolności wytwarzania przeciwciał po podaniu szczepionek zawierających żywy materiał wirusowy i zwiększenie ryzyka zakażeń prowadzących do zgonu. Ryzyko to jest większe u pacjentów, u których czynność układu odpornościowego jest zmniejszona w związku z chorobą podstawową. Bendamustyna jest metabolizowana z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP) (patrz punkt 5.2 ChPL). Istnieje zatem możliwość interakcji z inhibitorami CYP1A2, takimi jak: fluwoksamina, cyprofloksacyna, acyklowir i cymetydyna.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Badania dotyczące interakcji z innymi lekami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.</p> |
| Przeciwwskazania | <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. • Karmienie piersią. • Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl). • Żółtaczka. • Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego i ciężkie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/μl i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/μl). • Rozległy zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia. • Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią. • Szczepienie przeciw żółtej febrze. |
| Działania niepożądane | <p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>Najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, małopłytkowość), toksyczność dermatologiczna (reakcje alergiczne), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze</p> |

| Informacje | Dane | | | | | |
|--|--|--|---|---|---|---|
| | strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty). | | | | | |
| | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych | | | | | |
| | W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych związanych z chlorowodorkiem bendamustyny. | | | | | |
| Klasyfikacja układów MedDRA | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Bardzo rzadko (<1/10 000) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | zakażenia NOK*, w tym zakażenia oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B | | zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> | posocznica | pierwotne atypowe zapalenie płuc | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | zespół rozpadu guza | zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | leukopenia NOK*, małopłytkowość, limfopenia | krwotok, niedokrwistość, neutropenia | pancytopenia | niewydolność szpiku kostnego | hemoliza | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | reakcje nadwrażliwości NOK* | | reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna | wstrząs anafilaktyczny | |
| Zaburzenia układu nerwowego | ból głowy | bezsenna, zawroty głowy | | senność, bezgłos | zaburzenia smaku, parestezja, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu | |
| Zaburzenia serca | | zaburzenia czynności serca, takie jak kołatanie serca, | wysiłek do osierdzia, zawał serca, niewydolność serca | | tachykardia | migotanie przedsionków |

| Informacje | Dane | | | |
|---|---|--|---|--|
| | | | dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca | |
| Zaburzenia naczyniowe | | niedociśnienia tętnicze, nadciśnienie tętnicze | ostra niewydolność krążenia | zapalenie żył |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersi | | zaburzenia czynności płuc | | zapalenie płuc, krwotok do pęcherzyków płucnych |
| Zaburzenia żołądka i jelit | nudności, wymioty | biegunka, zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej | | krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | niewydolność wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | lysienie, zaburzenia skórne, NOK*, pokrzywka | rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamistogrudkowa, nadmierna potliwość | zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS) |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | niewydolność nerek |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | zanik miesiączki | | bezpłodność |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka | ból, dreszcze, odwodnienie, jadłowstręt | | niewydolność wielonarządowa |
| Badania diagnostyczne | zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika | zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia | | |

*NOK – nieopisane w innej kategorii

| Informacje | Dane |
|--|---|
| Podmiot odpowiedzialny | Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska |
| Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | 23050 |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca 2016 r. |
| Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA | - |
| Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego | 09/2021 |
| Status refundacyjny w Polsce | Chlorowodorek bendamustyny jest substancją czynną refundowaną w Polsce w ramach chemioterapii (grupa limitowa: 1115.0, Bendamustyna). |

Tabela 32. Charakterystyka technologii alternatywnej: akalabrutynib (Calquence) [84]

| Informacje | Dane |
|--|--|
| Nazwa substancji czynnej | Akalabrutynib |
| Nazwa handlowa i postać farmaceutyczna | Calquence 100 mg kapsułki twarde Kapsułka twarda (kapsułka). Kapsułka twarda w rozmiarze 1 (20 mm) składająca się z żółtego korpusu i niebieskiego wieczka, oznaczona napisem "ACA 100 mg" wydrukowanym czarnym tuszem. |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Kod ATC: L01EL02; Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej. |
| Mechanizm działania | Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyta B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji. Akalabrutynib i jego aktywny metabolit, ACP-5862, tworzą wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do nieodwracalnej dezaktywacji BTK przy minimalnych interakcjach poza docelowym miejscem działania. |
| Wskazania do stosowania | 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 leukemia, CLL). Produkt leczniczy Calquence w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię. |
| Dawkowanie | Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. <u>Dawkowanie</u> 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 |

| Informacje | Dane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|-------------------------------------|--|---|-------------------|---|---------|---|---------|--|--|--|---------------------------------------|------------------|-----------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------|--|-----------------|----------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| | <p>dotyczące zalecanego dawkowania obinutuzumabu.</p> <p>Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin.</p> <p>Leczenie produktem Calquence należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p>Działania niepożądane</p> <p>Zalecane modyfikacje dawkowania produktu Calquence z powodu wystąpienia działań niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <p>Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Działanie niepożądane</th> <th>Wystąpienie działania niepożądanego</th> <th>Modyfikacja dawki (Dawka początkowa = 100 mg co około 12 godzin)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Małopłytkowość 3. stopnia z krwawieniem, Małopłytkowość 4. stopnia Lub Neutropenia 4. stopnia, trwająca dłużej niż 7 dni Toksyczności niehematologiczne w stopniu nasilenia 3. lub wyższym</td> <td>Pierwsze i drugie</td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td>Trzecie</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>Czwarte</td> <td>Zakończyć podawanie produktu Calquence</td> </tr> </tbody> </table> <p>*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.</p> <p><u>Interakcje</u></p> <p>Zalecenia dotyczące stosowania produktu Calquence z inhibitorami lub induktorami CYP3A oraz lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.5).</p> <p>Tabela 33. Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A i lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Produkty lecznicze podawane jednocześnie</th> <th>Zalecane podawanie produktu Calquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Inhibitory CYP3A</td> <td>Silny inhibitor CYP3A</td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowany inhibitor CYP3A</td> <td>Nie ma konieczności dostosowania dawki. Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych, jeśli przyjmują umiarkowane inhibitory CYP3A.</td> </tr> <tr> <td>Słaby inhibitor CYP3A</td> <td>Nie ma konieczności dostosowania dawki</td> </tr> <tr> <td>Induktory CYP3A</td> <td>Silny induktor CYP3A</td> <td>Unikać jednoczesnego stosowania</td> </tr> <tr> <td>Leki zmniejszające</td> <td>Inhibitory pompy protonowej</td> <td>Unikać jednoczesnego stosowania.</td> </tr> </tbody> </table> | 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 Toksyczności niehematologiczne w stopniu nasilenia 3. lub wyższym | Pierwsze i drugie | Przerwać podawanie produktu Calquence. Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence w dawce 100 mg co około 12 godzin. | Trzecie | Przerwać podawanie produktu Calquence. Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence ze zmniejszoną częstością w dawce 100 mg raz na dobę | Czwarte | Zakończyć podawanie produktu Calquence | | 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 | Leki zmniejszające | Inhibitory pompy protonowej | Unikać jednoczesnego stosowania. |
| 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 Toksyczności niehematologiczne w stopniu nasilenia 3. lub wyższym | Pierwsze i drugie | Przerwać podawanie produktu Calquence. Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence w dawce 100 mg co około 12 godzin. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Trzecie | Przerwać podawanie produktu Calquence. Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence ze zmniejszoną częstością w dawce 100 mg raz na dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Czwarte | Zakończyć podawanie produktu Calquence | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leki zmniejszające | Inhibitory pompy protonowej | Unikać jednoczesnego stosowania. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Informacje | Dane | | | | | | |
|---|---|--|--------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|
| | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="464 300 675 443">wydzielanie kwasu żołądkowego</td> <td data-bbox="675 300 967 369">Antagoniści receptora H₂</td> <td data-bbox="967 300 1367 369">Produkt Calquence należy przyjmować 2 godziny przed przyjęciem (lub 10 godzin po przyjęciu) antagonisty receptora H₂</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="675 369 967 443">Leki zobojętniające sok żołądkowy</td> <td data-bbox="967 369 1367 443">Odstęp pomiędzy przyjęciem produktów leczniczych powinien wynosić co najmniej 2 godziny.</td> </tr> </table> <p><u>Pominięcie przyjęcia dawki</u> 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.</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów</u> <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2). <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych z produktem Calquence leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie oraz okresowo kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) produkt Calquence należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i takich pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów działań toksycznych. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2). <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha, klasa B wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące od 1,5 do 3-krotności górnej granicy normy [GGN] i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]). Jednakże, pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować pod kątem objawów toksyczności. Nie zaleca się stosowania produktu Calquence u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 3-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 5.2). <i>Ciężkie choroby serca</i> Pacjenci z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego zostali wykluczeni z badań klinicznych z produktem leczniczym Calquence. <i>Dzieci i młodzież</i> 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> | wydzielanie kwasu żołądkowego | Antagoniści receptora H ₂ | Produkt Calquence należy przyjmować 2 godziny przed przyjęciem (lub 10 godzin po przyjęciu) antagonisty receptora H ₂ | | Leki zobojętniające sok żołądkowy | Odstęp pomiędzy przyjęciem produktów leczniczych powinien wynosić co najmniej 2 godziny. |
| wydzielanie kwasu żołądkowego | Antagoniści receptora H ₂ | Produkt Calquence należy przyjmować 2 godziny przed przyjęciem (lub 10 godzin po przyjęciu) antagonisty receptora H ₂ | | | | | |
| | Leki zobojętniające sok żołądkowy | Odstęp pomiędzy przyjęciem produktów leczniczych powinien wynosić co najmniej 2 godziny. | | | | | |
| Sposób podawania | Produkt leczniczy Calquence jest podawany doustnie. Kapsułki należy polykać w całości, popijając wodą, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, przyjmując je z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 4.5). Kapsulek nie należy rozgryzać, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ może to wpłynąć na wchłanianie produktu leczniczego w organizmie. | | | | | | |
| Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji | <p>Akalabrutynib oraz jego aktywny metabolit są metabolizowane głównie przez enzym 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4), i obie substancje są substratami dla glikoproteiny P i białka oporności na raka piersi (ang. breast cancer resistant protein, BCRP).</p> <p><u>Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie akalabrutynibu w osoczu</u> <i>Inhibitory CYP3A/P-gp</i> Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A/P-gp. Jeśli silne inhibitory CYP3A/P-gp (np. ketokonazol, koniwaptan, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, rytonawir, telaprewir, pozakonazol, worykonazol) będą stosowane przez krótki czas, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Calquence (patrz punkt 4.2).</p> | | | | | | |

| Informacje | Dane |
|------------------------------|---|
| | <p><u>Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie akalabrutynibu w osoczu</u></p> <p>Induktory CYP3A</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami aktywności CYP3A (np. fenytoiną, ryfampicyną, karbamazepiną). Należy unikać jednoczesnego leczenia ziołem dziurawca zwyczajnego, które może w nieprzewidywalny sposób zmniejszać stężenie akalabrutynibu w osoczu.</p> <p><u>Produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego</u></p> <p>Rozpuszczalność akalabrutynibu zmniejsza się wraz ze zwiększaniem pH. Jeżeli leczenie lekiem zmniejszającym wydzielanie kwasu żołądkowego jest konieczne, należy rozważyć podanie leku zobojętniającego sok żołądkowy (np. węglan wapnia) lub antagonisty receptora H2 (np. ranitydyna lub famotydyna). W przypadku stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy odstęp pomiędzy przyjęciem produktów leczniczych powinien wynosić co najmniej 2 godziny (patrz punkt 4.2). W przypadku stosowania antagonistów receptora H2, produkt leczniczy Calquence należy przyjmować 2 godziny przed przyjęciem (lub 10 godzin po przyjęciu) antagonisty receptora H2. Ze względu na długotrwałe działanie inhibitorów pompy protonowej odstęp pomiędzy dawkami inhibitorów pompy protonowej może nie wyeliminować interakcji z produktem leczniczym Calquence i dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.2).</p> <p><u>Substancje czynne, których stężenie w osoczu może zostać zmienione przez produkt leczniczy Calquence</u></p> <p>Substraty CYP3A</p> <p>Na podstawie danych z badań in vitro nie można wykluczyć, że akalabrutynib jest inhibitorem CYP3A4 na poziomie jelita i może zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4 wrażliwe na metabolizm z udziałem CYP3A w jelicie. Należy zachować ostrożność podając akalabrutynib jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyną, ergotaminą, pimozydem).</p> <p>Wpływ akalabrutynibu na substraty CYP1A2</p> <p>Badania w warunkach in vitro wskazują, że akalabrutynib indukuje CYP1A2. Jednoczesne podawanie akalabrutynibu z substratami CYP1A2 (np. teofiliną, kofeiną) może zmniejszać ekspozycję na te substancje.</p> <p>Wpływ akalabrutynibu i jego aktywnego metabolitu, ACP-5862, na systemy transportu produktów leczniczych</p> <p>Akalabrutynib może zwiększać ekspozycję na podawane jednocześnie substraty BCRP (np. metotreksat) poprzez hamowanie BCRP w jelicie (patrz punkt 5.2). Aby zmniejszyć możliwość wystąpienia interakcji w przewodzie pokarmowym, doustne substraty BCRP o wąskim indeksie terapeutycznym, takie jak metotreksat, należy przyjmować co najmniej 6 godzin przed lub po akalabrutynibie. ACP-5862 może zwiększać ekspozycję na jednocześnie podawane substraty MATE1 (np. metforminę) poprzez hamowanie MATE1 (patrz punkt 5.2). Pacjenci przyjmujący jednocześnie produkty lecznicze, których rozmieszczenie w organizmie jest zależne od MATE1 (np. metformina) powinni być monitorowani pod kątem objawów zmienionej tolerancji w wyniku zwiększonej ekspozycji na leki podawane jednocześnie z produktem leczniczym Calquence.</p> |
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. |
| Działania niepożądane | <p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Spośród 1040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, najczęstszymi (≥ 20%) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (66,7%), ból głowy (37,8%), biegunka (36,7%), wylewy podskórne (34,1%), bóle mięśniowo szkieletowe (33,1%), nudności (21,7%), uczucie zmęczenia (21,3%), kaszel (21%) i wysypka (20,3%). Najczęściej zgłaszanymi (≥ 5%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. były zakażenia (17,6%), leukopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) i niedokrwistość (7,8%).</p> <p>Spośród 223 pacjentów leczonych produktem Calquence w terapii skojarzonej, najczęstszymi</p> |

| Informacje | Dane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|---|---|------------------------------------|------------------------------------|---------------------|------|-----------------|-----------------------|------|----------------|---------------|------|----------------------------|---------------|------|--|---------------|----|--------------------|---------------|------|-------------------------------|---------------|------|---|-----------------------|------|---|-----------------------|------|--|------------------------------------|-----------------------|------|--|---------------|------|--|---------------|------|------------------------------------|--------------|-----------------------|-------|-----------------|-----------------------|------|-----------------|---------------|------|-------------|-----------------------|------|-------------------------------------|----------------------|-----------------------|------|-----------------------------|-----------|-----------------------|------|---------------|-----------------------|------|
| | <p>(≥20%) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (74%), bóle mięśniowo-szkieletowe (44,8%), biegunka (43,9%), ból głowy (43%), leukopenia (31,8%), neutropenia (31,8%), kaszel (30,5%), uczucie zmęczenia (30,5%), ból stawów (26,9%), nudności (26,9%), zawroty głowy (23,8%) i zaparcia (20,2%). Najczęściej zgłaszanymi (≥5%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥3. były leukopenia (30%), neutropenia (30%), zakażenie (21,5%), małopłytkowość (9%) i niedokrwistość (5,8%).</p> <p><u>Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych</u></p> <p>Zidentyfikowano następujące działania niepożądane w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących produkt Calquence w leczeniu hematologicznych nowotworów złośliwych. Mediana czasu trwania leczenia produktem Calquence w zestawie danych zbiorczych wyniosła 26,2 miesiąca. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono zgodnie z ich częstością występowania, zaczynając od najczęstszych. Ponadto, odpowiednią kategorię częstości występowania dla każdego działania niepożądanego zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥ 1/10); często (> 1/100 do <1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</th> <th>Termin MedDRA</th> <th>Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)</th> <th>Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE†</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="9">Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> <td>Zakażenie górnych dróg oddechowych</td> <td>Bardzo często (22%)</td> <td>0,8%</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie zatok</td> <td>Bardzo często (10,7%)</td> <td>0,3%</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie płuc</td> <td>Często (8,7%)</td> <td>5,1%</td> </tr> <tr> <td>Zakażenie układu moczowego</td> <td>Często (8,5%)</td> <td>1,5%</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła</td> <td>Często (7,4%)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie oskrzeli</td> <td>Często (7,6%)</td> <td>0,3%</td> </tr> <tr> <td>Zakażenie wirusem opryszczki†</td> <td>Często (5,9%)</td> <td>0,7%</td> </tr> <tr> <td>Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i>†</td> <td>Niezbyt często (0,5%)</td> <td>0,4%</td> </tr> <tr> <td>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</td> <td>Niezbyt często (0,1%)</td> <td>0,1%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</td> <td>Drugi pierwotny nowotwór złośliwy†</td> <td>Bardzo często (12,2%)</td> <td>4,1%</td> </tr> <tr> <td>Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak†</td> <td>Często (6,6%)</td> <td>0,5%</td> </tr> <tr> <td>SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry</td> <td>Często (6,5%)</td> <td>3,8%</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> <td>Neutropenia†</td> <td>Bardzo często (15,7%)</td> <td>14,2%</td> </tr> <tr> <td>Niedokrwistość†</td> <td>Bardzo często (13,8%)</td> <td>7,8%</td> </tr> <tr> <td>Małopłytkowość†</td> <td>Często (8,9%)</td> <td>4,8%</td> </tr> <tr> <td>Limfocytoza</td> <td>Niezbyt często (0,3%)</td> <td>0,2%</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td>Zespół rozpadu guzów</td> <td>Niezbyt często (0,5%)</td> <td>0,4%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia układu nerwowego</td> <td>Ból głowy</td> <td>Bardzo często (37,8%)</td> <td>1,1%</td> </tr> <tr> <td>Zawroty głowy</td> <td>Bardzo często (13,4%)</td> <td>0,2%</td> </tr> </tbody> </table> | Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Termin MedDRA | Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) | Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE† | Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenie górnych dróg oddechowych | Bardzo często (22%) | 0,8% | Zapalenie zatok | Bardzo często (10,7%) | 0,3% | Zapalenie płuc | Często (8,7%) | 5,1% | Zakażenie układu moczowego | Często (8,5%) | 1,5% | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła | Często (7,4%) | 0% | Zapalenie oskrzeli | Często (7,6%) | 0,3% | Zakażenie wirusem opryszczki† | Często (5,9%) | 0,7% | Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> † | Niezbyt często (0,5%) | 0,4% | Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B | Niezbyt często (0,1%) | 0,1% | Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | Drugi pierwotny nowotwór złośliwy† | Bardzo często (12,2%) | 4,1% | Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak† | Często (6,6%) | 0,5% | SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry | Często (6,5%) | 3,8% | Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia† | Bardzo często (15,7%) | 14,2% | Niedokrwistość† | Bardzo często (13,8%) | 7,8% | Małopłytkowość† | Często (8,9%) | 4,8% | Limfocytoza | Niezbyt często (0,3%) | 0,2% | Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zespół rozpadu guzów | Niezbyt często (0,5%) | 0,4% | Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Bardzo często (37,8%) | 1,1% | Zawroty głowy | Bardzo często (13,4%) | 0,2% |
| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Termin MedDRA | Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) | Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE† | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenie górnych dróg oddechowych | Bardzo często (22%) | 0,8% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zapalenie zatok | Bardzo często (10,7%) | 0,3% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zapalenie płuc | Często (8,7%) | 5,1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zakażenie układu moczowego | Często (8,5%) | 1,5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła | Często (7,4%) | 0% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zapalenie oskrzeli | Często (7,6%) | 0,3% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zakażenie wirusem opryszczki† | Często (5,9%) | 0,7% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> † | Niezbyt często (0,5%) | 0,4% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B | Niezbyt często (0,1%) | 0,1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | Drugi pierwotny nowotwór złośliwy† | Bardzo często (12,2%) | 4,1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak† | Często (6,6%) | 0,5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry | Często (6,5%) | 3,8% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia† | Bardzo często (15,7%) | 14,2% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Niedokrwistość† | Bardzo często (13,8%) | 7,8% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Małopłytkowość† | Często (8,9%) | 4,8% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Limfocytoza | Niezbyt często (0,3%) | 0,2% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zespół rozpadu guzów | Niezbyt często (0,5%) | 0,4% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Bardzo często (37,8%) | 1,1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zawroty głowy | Bardzo często (13,4%) | 0,2% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Informacje | Dane | | | |
|---|--|--|-----------------------|-------|
| | Zaburzenia serca | Migotanie/trzepotanie przedsionków† | Często (4,4%) | 1,3% |
| | | Wylewy podskórne† | Bardzo często (34,1%) | 0% |
| | Zaburzenia naczyniowe | Stłuczenie | Bardzo często (21,7%) | 0% |
| | | Wybroczyny punktowe | Bardzo często (10,7%) | 0% |
| | | Wybroczyny | Często (6,3%) | 0% |
| | | Krwotok/krwiak‡ | Bardzo często (12,6%) | 1,8% |
| | | Krwotok z przewodu pokarmowego | Często (2,3%) | 0,6% |
| | | Krwotok śródczaszkowy | Często (1%) | 0,5% |
| | | Krwawienie z nosa | Często (7%) | 0,3% |
| | Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka | Bardzo często (36,7%) | 2,6% |
| | | Nudności | Bardzo często (21,7%) | 1,2% |
| | | Zaparcia | Bardzo często (14,5%) | 0,1% |
| | | Wymioty | Bardzo często (13,3%) | 0,9% |
| | | Ból brzucha† | Bardzo często (12,5%) | 1% |
| | Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka† | Bardzo często (20,3%) | 0,6% |
| | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśniowo-szkieletowe † | Bardzo często (33,1%) | 1,5% |
| | | Ból stawów | Bardzo często (19,1%) | 0,7% |
| | Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Uczucie zmęczenia | Bardzo często (21,3%) | 1,7% |
| | | Astenia | Często (5,3%) | 0,8% |
| | Badania diagnostyczne (Wyniki na podstawie badań) | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny | Bardzo często (42,6%) | 10,1% |
| | | Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych § | Bardzo często (41,8%) | 20,7% |
| | | Zmniejszenie liczby płytek krwi § | Bardzo często (31,1%) | 6,9% |
| | <p>*Według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 4.03.</p> <p>†Obejmuje wiele terminów działania niepożądanego.</p> <p>‡Zaobserwowano jeden przypadek zespołu rozpadu guza wywołany podawaniem leku w grupie leczonej akalabrutynibem w badaniu ASCEND.</p> <p>§Odpowiada częstości występowania wyników badań laboratoryjnych, nie zaś zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>¶ Przedstawione jako stopnie według CTCAE.</p> | | | |
| Podmiot odpowiedzialny | AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja | | | |
| Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | EU/1/20/1479/001 EU/1/20/1479/002 | | | |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na | 5 listopada 2020 | | | |

| Informacje | Dane |
|--|---|
| dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia | |
| Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA | - |
| Status refundacyjny w Polsce | Akalabrutynib jest substancją czynną refundowaną w Polsce w ramach Porogramu Lekowego B.79 (grupa limitowa: 1166.1, <i>Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - akalabrutynib</i>). |

Tabela 34. Charakterystyka interwencji opcjonalnej: ibrutynib (Imbruvica) [81]

| Informacje | Dane |
|--|---|
| Nazwa substancji czynnej | ibrutynib |
| Nazwa handlowa i postać farmaceutyczna | Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg ibrutynibu Kapsułka twarda (kapsułka). Biała, nieprzezroczysta kapsułka twarda, o długości 22 mm, z czarnym nadrukiem „ibr 140 mg” |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Kod ATC: L01EL01; Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych. |
| Mechanizm działania | <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. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie <i>in vivo</i> oraz migrację komórek i adhezję substratu <i>in vitro</i>.</p> <p>W nieklinicznych modelach nowotworowych skojarzenie ibrutynibu i wenetoklaksu powodowało nasilenie apoptozy komórkowej i aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z działaniem każdego z tych leków osobno. Zahamowanie BTK przez ibrutynib zwiększa zależność komórek CLL od BCL-2, szlaku przeżycia komórek, podczas gdy wenetoklaks hamuje BCL 2, co prowadzi do apoptozy.</p> |
| Wskazania do stosowania | <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, lub wenetoklaksem, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>, CLL) (patrz punkt 5.1).</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> |

| Informacje | Dane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|-------------------------------------|--|---|-----------|---|---|--------|---|---|---|---------|---|---|---------|----------------------------|----------------------------|-----------|--------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------|-----------|---|---|--------|---|---|
| | <p>Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>CLL i WM</p> <p>Zalecana dawka w leczeniu CLL i WM w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę (szczegóły dotyczące schematu terapii skojarzonej, patrz punkt 5.1). Leczenie produktem IMBRUVICA należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. W skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu CLL, produkt IMBRUVICA należy podawać jako lek pojedynczy przez 3 cykle (1 cykl trwa 28 dni), a następnie przez 12 cykli produkt IMBRUVICA z wenetoklaksem. Pełne informacje na temat dawkowania wenetoklaksu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) wenetoklaksu.</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> <p>Dostosowanie dawki</p> <p>Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutynib (patrz punkty 4.4 i 4.5). Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.</p> <p>Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.</p> <p>Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA w razie nowego wystąpienia lub nasilenia: niewydolności serca stopnia 2., zaburzeń rytmu serca stopnia 3., toksyczności niehematologicznych stopnia $\geq 3.$, neutropenii stopnia 3. lub większego, z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA w zalecanej dawce zgodnie z poniższymi tabelami.</p> <p>Zalecane modyfikacje dawki dla zdarzeń niekardiologicznych przedstawiono poniżej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenia</th> <th>Wystąpienie toksyczności</th> <th>MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu</th> <th>CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Toksyczność niehematologiczna stopnia 3. lub 4.</td> <td>Pierwsze*</td> <td>wznowić leczenie w dawce 560 mg na dobę</td> <td>wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę</td> </tr> <tr> <td>Drugie</td> <td>wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę</td> <td>wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Neutropenia stopnia 3. lub 4. z zakażeniem lub gorączką</td> <td>Trzecie</td> <td>wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę</td> <td>wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę</td> </tr> <tr> <td>Czwarte</td> <td>odstawić produkt IMBRUVICA</td> <td>odstawić produkt IMBRUVICA</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Podczas wznowiania leczenia należy ponownie rozpocząć je od tej samej lub mniejszej dawki w oparciu o ocenę korzyści i ryzyka. W przypadku ponownego wystąpienia toksyczności należy zmniejszyć dawkę dobową o 140 mg.</p> <p>Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń związanych z niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca opisano poniżej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenia</th> <th>Wystąpienie toksyczności</th> <th>MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu</th> <th>CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Niewydolność serca stopnia 2.</td> <td>Pierwsze*</td> <td>wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę</td> <td>wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę</td> </tr> <tr> <td>Drugie</td> <td>wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę</td> <td>wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę</td> </tr> </tbody> </table> | Zdarzenia | Wystąpienie toksyczności | MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu | CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu | Toksyczność niehematologiczna stopnia 3. lub 4. | Pierwsze* | wznowić leczenie w dawce 560 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę | Drugie | wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę | Neutropenia stopnia 3. lub 4. z zakażeniem lub gorączką | Trzecie | wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę | Czwarte | odstawić produkt IMBRUVICA | odstawić produkt IMBRUVICA | Zdarzenia | Wystąpienie toksyczności | MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu | CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu | Niewydolność serca stopnia 2. | Pierwsze* | wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę | Drugie | wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę |
| Zdarzenia | Wystąpienie toksyczności | MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu | CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Toksyczność niehematologiczna stopnia 3. lub 4. | Pierwsze* | wznowić leczenie w dawce 560 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Drugie | wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Neutropenia stopnia 3. lub 4. z zakażeniem lub gorączką | Trzecie | wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Czwarte | odstawić produkt IMBRUVICA | odstawić produkt IMBRUVICA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zdarzenia | Wystąpienie toksyczności | MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu | CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niewydolność serca stopnia 2. | Pierwsze* | wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Drugie | wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dawkowanie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Informacje | Dane |
|--|--|
| | Trzecie odstawić produkt IMBRUVICA |
| Zaburzenia rytmu serca stopnia 3. | Pierwsze wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę † wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę † |
| | Drugie odstawić produkt IMBRUVICA |
| Niewydolność serca stopnia 3. lub 4. Zaburzenia rytmu serca stopnia 4 | Pierwsze odstawić produkt IMBRUVICA |
| † Oceń bilans korzyści do ryzyka przed wznowieniem leczenia | |
| <u>Pominięcie dawki</u> | |
| 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 kapsulek w celu uzupełnienia pominiętej dawki. | |
| <u>Szczególne grupy</u> | |
| <u>Osoby w podeszłym wieku</u> | |
| Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat). | |
| <u>Zaburzenia czynności nerek</u> | |
| Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych produktu IMBRUVICA leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie i okresowo monitorować stężenie kreatyniny w surowicy. Produkt leczniczy IMBRUVICA można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) tylko, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i należy dokładnie obserwować pacjentów, w celu wykrycia objawów toksyczności. Brak danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2). | |
| <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> | |
| Ibrutinib jest metabolizowany w wątrobie. W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dane wykazały zwiększenie ekspozycji na ibrutinib (patrz punkt 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 280 mg na dobę (dwie kapsułki). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 140 mg na dobę (jedna kapsułka). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA i w razie potrzeby, zastosować się do wytycznych modyfikacji dawki. Nie zaleca się podawania produktu IMBRUVICA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh). | |
| <u>Ciężkie choroby serca</u> | |
| Do badań klinicznych produktu IMBRUVICA nie włączano pacjentów z ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego. | |
| <u>Dzieci i młodzież</u> | |
| Nie zaleca się stosowania produktu IMBRUVICA u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, ponieważ nie ustalono skuteczności. Obecnie dostępne dane u pacjentów z dojrzałym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B zostały opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. | |

| Informacje | Dane |
|---|---|
| | <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę, popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego IMBRUVICA razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami (patrz punkt 4.5).</p> |
| Sposób podawania | <p>Podanie doustne.</p> |
| Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji | <p>Ibrutinib jest metabolizowany głównie przy udziale cytochromu P450 3A4 (CYP3A4).</p> <p><u>Substancje, które mogą zwiększać stężenie ibrutinibu w osoczu</u></p> <p>Jednoczesne stosowanie produktu IMBRUVICA i produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami może zwiększać ekspozycję na ibrutinib i należy unikać podawania silnych inhibitorów CYP3A4.</p> <p><i>Silne inhibitory CYP3A4</i></p> <p>Jednoczesne podawanie ketokonazolu, bardzo silnego inhibitora CYP3A4, u 18 zdrowych osób będących na czczo, zwiększało ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutinibu o, odpowiednio, 29- i 24-razy. Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że silny inhibitor CYP3A4, klarytromycyna, może zwiększać AUC ibrutinibu o 14 razy. U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi, przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4, worykonazolu, powodowało zwiększenie C_{max} o 6,7-razy a AUC o 5,7-razy. Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, klarytromycyna, telitromycyna, itrakonazol, nefazodon, kobicystat, worykonazol i posakonazol). Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i istnieje konieczność zastosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 140 mg (jedna kapsułka) na czas stosowania inhibitora lub odstawić produkt IMBRUVICA czasowo 9 (na 7 dni lub mniej). Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać, w razie potrzeby, wytycznych modyfikacji dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p> <p><i>Umiarkowane inhibitory CYP3A4</i></p> <p>U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi, przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie erytromycyny, inhibitora CYP3A4, powodowało zwiększenie C_{max} o 3,4-razy, a AUC o 3,0-razy. Jeśli istnieje konieczność zastosowania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 (np. flukonazol, erytromycyna, amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, diltiazem, fosamprenawir, imatynib, werapamil, amiodaron lub dronedaron), należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 280 mg (dwie kapsułki) w trakcie stosowania inhibitora. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki, w razie potrzeby (patrz punkt 4.2 i 4.4).</p> <p><i>Łagodne inhibitory CYP3A4</i></p> <p>Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że umiarkowane inhibitory CYP3A4, azytromycyna i fluwoksamina, mogą zwiększać AUC ibrutinibu o <2 razy. Skojarzenie z łagodnymi inhibitorami nie wymaga zmiany dawkowania. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i w razie potrzeby, przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki. Jednocześnie podawany sok grejpfrutowy, zawierający inhibitory CYP3A4, u ośmiu zdrowych osób, zwiększał ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutinibu o około odpowiednio 4- i 2-razy. Należy unikać spożycia grejpfrutów i gorzkich pomarańczy podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA, gdyż one zawierają umiarkowane inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).</p> <p><u>Substancje, które mogą zmniejszać stężenie ibrutinibu w osoczu</u></p> <p>Podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenie ibrutinibu w osoczu. Jednoczesne podawanie ryfampicyny na czczo, silnego CYP3A4 induktora, u 18 zdrowych osób, zmniejszało ekspozycję (C_{max} i AUC) na ibrutinib o, odpowiednio, 92 i 90%. Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenytoina) jest przeciwwskazane. W trakcie leczenia produktem leczniczym</p> |

| Informacje | Dane |
|-------------------------------------|--|
| | <p>IMBRUVICA nie należy stosować preparatów zawierających ziele dziurawca, gdyż mogą one zmniejszyć skuteczność terapii. Należy rozważyć zastosowanie innych leków z mniejszą indukcją CYP3A4. Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i wymagane jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4, należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia braku skuteczności leczenia (patrz punkt 4.3 i 4.4). Łagodne induktory mogą być stosowane jednocześnie z produktem IMBRUVICA, jednakże należy obserwować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności. Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH. Stwierdzano mniejsze C_{max} u zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni (patrz punkt 5.2). Nie ma dowodów, by mniejsze C_{max} miało znaczenie kliniczne, a produkty lecznicze podwyższające pH żołądka (np. inhibitory pompy protonowej) stosowano bez ograniczeń w podstawowych badaniach klinicznych.</p> <p><u>Leki, których stężenia w osoczu mogą zmieniać się pod wpływem ibrutynibu</u></p> <p>Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP) w warunkach in vitro. W związku z brakiem dostępnych danych klinicznych dotyczących tej interakcji, nie można wykluczyć hamowania jelitowego P-gp i BCRP po podaniu terapeutycznej dawki ibrutynibu. By zminimalizować możliwe interakcje w przewodzie pokarmowym, doustne substraty P-gp lub BCRP z wąskim indeksem terapeutycznym, takie jak digoksyna czy metotreksat, należy przyjmować co najmniej 6 godzin przed lub po przyjęciu produktu leczniczego IMBRUVICA. Ibrutynib może także hamować BCRP w wątrobie i zwiększać ekspozycję na takie produkty lecznicze, jak rozuwastatyna, które podlegają aktywnemu usuwaniu z komórek wątrobowych przy udziale BCRP.</p> <p>W badaniach ibrutynibu (420 mg) w skojarzeniu z wenetoklaksem (400 mg), u pacjentów z CLL obserwowano zwiększenie ekspozycji na wenetoklaks (około 1,8-krotne na podstawie AUC) w porównaniu z danymi dotyczącymi wenetoklaksu w monoterapii. W badaniu interakcji u pacjentów z nowotworami komórek B pojedyncza dawka 560 mg ibrutynibu nie miała klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na midazolam, substrat CYP3A4. W tym samym badaniu, 2 tygodnie leczenia ibrutynibem w dawce 560 mg na dobę nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu), midazolamu - substratu CYP3A4, ani bupropionu - substratu CYP2B6.</p> |
| <p>Przeciwwskazania</p> | <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</p> <p>Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA.</p> |
| <p>Działania niepożądane</p> | <p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥20%) były biegunka, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwotok (np. siniaki), wysypka, nudności, trombocytopenia, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. (≥5%) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, nadciśnienie i zapalenie płuc.</p> <p><u>Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziału 1981 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w czterech badaniach klinicznych 2 fazy i ośmiu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni na CLL lub WM, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta z wyjątkiem badań z zastosowaniem produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem, w których pacjenci otrzymywali leczenie o ustalonym czasie trwania (badania CLL3011 i PCYC1142-CA). Mediana czasu trwania leczenia produktem IMBRUVICA w zbiorczym zestawie danych wynosiła 14,7 miesięcy. Mediana czasu trwania leczenia w przypadku CLL/SLL wynosiła 14,7 miesięcy (do 52 miesięcy); MCL</p> |

| Informacje | Dane | | | | |
|------------|--|--|------------------------------------|------------------------------|--|
| | - 11,7 miesiący (do 28 miesięcy); WM - 21,6 miesiący (do 37 miesięcy). | | | | |
| | Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. | | | | |
| | Tabela. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi† | | | | |
| | Klasyfikacja układów i narządów | Kategoria częstości (wszystkie stopnie) | Działanie niepożądane | Wszystkie stopnie (%) | Stopień ≥ 3 (%) |
| | Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | Zapalenie płuc*# | 12 | 7 |
| | | | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 21 | 1 |
| | | | Zakażenie skóry* | 15 | 2 |
| | | Często | Posocznica*# | 3 | 3 |
| | | | Zakażenie dróg moczowych | 9 | 1 |
| | | | Zapalenie zatok* | 9 | 1 |
| | | | Zakażenia Cryptococcus* | | |
| | | Niezbyt często | Zakażenia | <1 | 0 |
| | | | Pneumocystis*# | 1 | <1 |
| | | | Zakażenia Aspergillus* | <1 | <1 |
| | | | Reaktywacja wirusa WZW B@, # | <1 | <1 |
| | Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy) | Często | Rak skóry niebędący czerniakiem* | 5 | 1 |
| | | | Rak podstawnokomórkowy | 3 | <1 |
| | | | Rak kolczystokomórkowy | 1 | <1 |
| | | | | | |
| | Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | Neutropenia* | 39 | 31 |
| | | | Trombocytopenia* | 29 | 8 |
| | | | Limfocytoza* | 15 | 11 |
| | | Często | Neutropenia z gorączką | 4 | 4 |
| | Leukocytoza | | 4 | 4 | |
| | | Rzadko | Leukostaza | <1 | <1 |
| | Zaburzenia układu immunologicznego | Często | Śródmiąższowa choroba płuc*,# | 2 | <1 |
| | Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Często | Hiperurykemia | 9 | 1 |
| | | Niezbyt często | Zespół rozpadu guza | 1 | 1 |
| | Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | Zawroty głowy | 12 | <1 |
| | | | Ból głowy | 19 | 1 |
| | | Często | Neuropatia obwodowa * | 7 | <1 |
| | | Niezbyt często | Incydent | | |
| | | | naczyniowomózgowy# | <1 | <1 |
| | Przemijający napad niedokrwienny | | <1 | <1 | |
| | | | Udar niedokrwienny# | <1 | <1 |
| | Zaburzenia oka | Często | Niewyraźne widzenie | 6 | 0 |

| Informacje | Dane | | | | | | |
|---|--------------------------------------|--|--|--------------------|----|----|--|
| Zaburzenia serca | Niezbyt często | Krwotok w gałce ocznej† | <1 | 0 | | | |
| | Często | Niewydolność serca*, # | 2 | 1 | | | |
| | | Migotanie przedsionków | 8 | 4 | | | |
| | | Niezbyt często | Tachyarytmia komorowa*,# | 1 | <1 | | |
| | Zatrzymanie akcji serca# | | <1 | <1 | | | |
| | Zaburzenia naczyniowe | Bardzo często | Krwotok*# | 35 | 1 | | |
| | | | Siniaczenie* | 27 | <1 | | |
| | | | Nadciśnienie* | 18 | 8 | | |
| | | Często | Krwawienie z nosa | 9 | <1 | | |
| | | | Wybroczyny | 7 | 0 | | |
| | | Niezbyt często | Krwak podtwardówkowy# | 1 | <1 | | |
| | Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | Biegunka | 47 | 4 | | |
| | | | Wymioty | 15 | 1 | | |
| | | | Zapalenie jamy ustnej* | 17 | 1 | | |
| | | | Nudności | 31 | 1 | | |
| | | | Zaparcia | 16 | <1 | | |
| | | | Dyspepsja | 11 | <1 | | |
| | Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Niezbyt często | Niewydolność wątroby*, # | <1 | <1 | | |
| | Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | Wysypka* | 34 | 3 | | |
| | | | Pokrzywka | 1 | <1 | | |
| | | | Często | Rumień | 3 | <1 | |
| | | | | Łamliwość paznokci | 4 | 0 | |
| | | Niezbyt często | Obrzęk naczynioruchowy | | | | |
| | | | Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej* | <1 | <1 | | |
| Dermatozy neutrofilowe* | | | <1 | <1 | | | |
| Rzadko | | | Żespól Stevensa-Johnsona | <1 | <1 | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | Ból stawów | 24 | 2 | | | |
| | | Skurcze mięśniowe | 15 | <1 | | | |
| | | Ból mięśniowo-szkieletowy* | 36 | 3 | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | Gorączka | 19 | 1 | | | |
| | | Obrzęk obwodowy | 16 | 1 | | | |
| Badania diagnostyczne | Bardzo często | Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi | 10 | <1 | | | |

† Częstości zaokrąglono do najbliższej liczby całkowitej.

* Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych.

‡ W niektórych przypadkach związane z utratą wzroku.

W tym przypadku śmiertelne.

@ Zastosowano termin niższego rzędu (Lower level term - LLT).

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Z 1981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA z powodu nowotworów B komórkowych, 6% pacjentów przerwało leczenie, głównie z powodu działań niepożądanych. Obejmowały one zapalenie płuc, migotanie przedsionków, neutropenię, wysypkę, trombocytopenię i krwotok. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 8% pacjentów.

| Informacje | Dane |
|--|--|
| | <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Z 1981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, 50% pacjentów miało co najmniej 65 lat. Zapalenie płuc stopnia 3. lub wyższego (11% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 4% pacjentów w wieku poniżej 65 lat) i trombocytopenia (11% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 5% pacjentów w wieku poniżej 65 lat) występowały częściej u osób w podeszłym wieku leczonych produktem IMBRUVICA.</p> <p><u>Bezpieczeństwo długoterminowe</u></p> <p>Przeanalizowano dane dotyczące bezpieczeństwa z długoterminowej terapii produktem IMBRUVICA, trwającej ponad 5 lat, od 1284 pacjentów (wcześniej nieleczeni z CLL / SLL n = 162 i z nawrotową/lekooporną CLL/SLL n = 646, nawrotowym/lekoopornym MCL n=370 i WM n=106). Mediana czasu trwania leczenia CLL/SLL wynosiła 51 miesięcy (zakres od 0,2 do 98 miesięcy), przy czym 70% i 52% pacjentów otrzymywało leczenie, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Mediana czasu trwania leczenia MCL wynosiła 11 miesięcy (zakres od 0 do 87 miesięcy), przy czym 31% i 17% pacjentów otrzymywało leczenie, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Mediana czasu trwania leczenia WM wynosiła 47 miesięcy (zakres od 0,3 do 61 miesięcy), przy czym 78% i 46% pacjentów było leczonych, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Ogólny znany profil bezpieczeństwa pacjentów narażonych na produkt IMBRUVICA pozostał stały, z wyjątkiem rosnącej częstości występowania nadciśnienia, bez żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Częstość występowania nadciśnienia stopnia 3. lub wyższego wynosiła 4% (rok 0-1), 7% (rok 1-2), 9% (rok 2-3), 9% (rok 3-4) i 9% (rok 4-5); całkowita częstość występowania w okresie 5 lat wynosiła 11%.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Ocena bezpieczeństwa opiera się na danych z badania 3. fazy, w którym stosowano produkt IMBRUVICA w skojarzeniu ze schematem zawierającym rytuksymab, ifosfamid, karboplatinę, etopozyd i deksametazon (RICE) lub schematem zawierającym rytuksymab, winkrystynę, ifosfamid, karboplatinę, idarubicynę i deksametazon (RVICl), jako terapia podstawowa lub sama terapia podstawowa u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 19 lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie, dojrzałym chłoniakiem nieziarnicznym z komórek B (patrz punkt 5.1). W tym badaniu nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych.</p> <p><u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u></p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.</p> |
| Podmiot odpowiedzialny | <p>Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia</p> |
| Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | <p>IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane EU/1/14/945/007 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/008 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.) IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane EU/1/14/945/009 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/0010 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.) IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane EU/1/14/945/011 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/005 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.) IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane EU/1/14/945/012 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/006 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.)</p> |

| Informacje | Dane |
|--|---|
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019 |
| Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA | - |
| Status refundacyjny w Polsce | ibrutynib jest substancją czynną refundowaną w Polsce w ramach programu lekowego 8.79. (grupa limitowa: 1166.0, <i>Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutynib</i>). |

Informacje dotyczące finansowania refundowania technologii medycznych w Polsce w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii przedstawiono w załączniku 9.3.

5. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [3], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA [86]. Według wytycznych u większości chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego.

Pomimo, iż nadal w przypadku wieku schorzeń onkologicznych zalecanym punktem końcowym uwzględnianym w badaniach wciąż pozostaje OS, to jednak w przypadku PBL ze względu na istotny postęp leczenia oraz wdrożenie nowych skutecznych leków stosowanych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia a tym samym dłuższe przeżycie pacjentów okres obserwacji w celu uzyskania wyników coraz bardziej się wydłuża. Przykładowo, w randomizowanym badaniu klinicznym *CLL8* w ramach którego porównano skuteczność leczenia FC względem terapii złożonej FC z rytuksymabem (FC vs. FCR) w okresie obserwacji wynoszącym 5,9 lat mediana OS wciąż nie została osiągnięta dla FCR. Powyższy przykład wskazuje, iż w celu wykazania różnic w przeżyciu całkowitym (OS) konieczne jest prowadzenie wieloletniej obserwacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową [87].

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) stanowi aktualnie odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy w celu wykazania klinicznie istotnej korzyści dla pacjenta w randomizowanych badaniach III fazy w przypadku PBL. Nie zmienia to faktu, iż czas uzyskania istotnych statystycznie i klinicznie wyników w badaniach kluczowych dla tej jednostki chorobowej wynosi około 5 lat. Stąd, aby opracować skuteczne terapie dla chorych z PBL, potrzebna jest alternatywa dla obecnych punktów końcowych, tak aby można było określić skuteczność we wcześniejszym punkcie czasowym [87].

Aktualnie określa się, że w przypadku ewentualnego nawrotu choroby po osiągnięciu całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentów chorych na PBL, obecna powinna być niewykrywalna na poziomie klinicznym i morfologicznym choroba resztkowa. Z tego powodu jakość uzyskanej CR powinna zostać poddana również ocenie pod kątem braku minimalnej choroby resztkowej. Dowiedziono, że negatywny status minimalnej choroby resztkowej po zakończeniu leczenia jest silnym czynnikiem predykcyjnym dla PFS oraz OS, niezależnie od typu i linii leczenia oraz czynników ryzyka (*del17p*, *TP53*, inne). Stąd aktualnie niski poziom MRD jest jednym z kluczowych punktów końcowych w ocenie skuteczności terapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej [87].

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie do poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- 1) Skuteczność kliniczna:
 - a. negatywizacja minimalnej choroby resztkowej.

- b. przeżycie wolne od progresji choroby,
 - c. odpowiedź na leczenie (z uwzględnieniem ogólnej, całkowitej, całkowitej niepełnej, częściowej, odpowiedzi na leczenie)
 - d. czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie,
 - e. czas do następnego leczenia,
 - f. przeżycie wolne od zdarzeń,
 - g. przeżycie całkowite.
- 2) Jakość życia
- 3) Bezpieczeństwo:
- a. toksyczność terapii – tj. zgony i zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, co najmniej ≥ 3 stopnia),
 - b. szczegółowe (poszczególne) zdarzenia niepożądane.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [3], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych tj. badań z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT).

Ponadto do analiz zostaną włączone opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Venclyxto® oraz Gazyvaro®,
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPLW MiPB, WHO-UMC itp.,
- badań obserwacyjnych typu RWE oceniających efektywność praktyczną (skuteczność i bezpieczeństwo) interwencji stosowanej w populacji docelowej.

7. PODSUMOWANIE APD – PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|-----------------------|--|--|
| Populacja (wskazanie) | Dorośli (wiek ≥ 18 lat) pacjenci z rozpoznaną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6), z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| Interwencja | Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem – dawkowanie i sposób podania zgodny z zapisami PL | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| Komparatory | <p>Standardowa immunochemioterapia tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Schemat FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) ○ Schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) <p>Akalabrutynib (AKAL)</p> <p>Ibrutynib (IBR)</p> | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia |
| Wyniki | <p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); • Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej; • Wskaźnik przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>, OS); • Wskaźniki odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, PD oraz SD) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>; DOR); • Wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS); • Czas do następnej terapii (ang. <i>time to next treatment</i>, TTNT); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Utrata z okresu obserwacji; • Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem; • Zdarzenia niepożądane ogółem (AE); • Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem; • Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AEPI) ogółem; • Poszczególne AEPI (1-5 stopnia). | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |
| Status publikacji | <ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane zarówno w formie streszczeń konferencyjnych/ pełnego tekstu w języku polskim lub angielskim | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |

8. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

8.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Venclyxto® (wenetoklaks), stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro®, OBI), u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6), bez względu na status delecji 17p i/lub mutacji TP53.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena efektywności wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów – schematów FCR, BR, a także akalabrutynibu i ibrutynibu, wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny baz danych, obejmujący internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT celem identyfikacji badań odpowiadających na zadane pytanie kliniczne.

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 z dnia 8 stycznia 2021 r.*, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.2 (*Higgins 2022*).

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności wprowadzenia refundacji wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclyxto®, VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (OBI) stosowanego u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6).

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów – schematów FCR, BR, a także akalabrutynibu i ibrutynibu, wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego, danych i wyników analiz przeprowadzonych i przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w sytuacji braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania

punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania) analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona techniką konsekwencji kosztów. W takim przypadku analiza ekonomiczna ograniczać się będzie do tabelarycznej prezentacji składowych kosztów oraz wyników zdrowotnych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z obowiązującymi w Polsce wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z *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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.*

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclxyto®, VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (OBI) stosowanego u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6). W analizie zostanie uwzględnione finansowanie wnioskowanej terapii w ramach programu lekowego, zgodnie z proponowanymi zapisami.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku terapii VEN+OBI w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jej refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [1], które ustalają tę wartość na poziomie co najmniej 2 lat.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii stosowanych u chorych z populacji docelowej tj. [REDACTED]

W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której produkt leczniczy Venclxyto® stosowany w skojarzeniu z obinutuzumabem będzie refundowany i wydawany bezpłatnie pacjentom spełniającym wnioskowane kryteria włączenia do programu lekowego. [REDACTED]

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w analizowanym wskazaniu.

9. ZAŁĄCZNIKI

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | |
|------------------------|------------------------|------------------------|
| <p>[Redacted text]</p> | <p>[Redacted text]</p> | <p>[Redacted text]</p> |
|------------------------|------------------------|------------------------|

9.2. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/WHO*

Tabela 36. Skala sprawności wg ECOG/WHO [94, 95]

| Stopień sprawności | Definicja |
|--------------------|--|
| 0 | prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń |
| 1 | obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy |
| 2 | zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia |
| 3 | ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia |
| 4 | konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby |
| 5 | zgon |

* Skala ECOG [pozwała określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, ale stosowana też w geriatricii i psychiatrii lub innych ciężkich i przewlekłych chorobach [94, 95]. Według mianownictwa WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda lub skalą Zubroda-ECOG-WHO [94, 95].

9.3. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. [4].

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności świadczeniobiorcy | Wysokość dopłaty |
|------------------------------------|---|----------------------|--|---------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|------------------|
| Acalabrutinibum | Calquence, kaps. twarde, 100 mg | 60 szt. | 05000456061698 | 1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej | 24840,00 | 26082,00 | 26082,00 | B.79. | bezpłatny | 0 |
| | Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fioł.po 100 mg | 05909991198183 | Brutona - akalabrutynib | 1566,00 | 1644,30 | 1644,30 | C.67. | bezpłatny | 0 |
| Bendamustini hydrochloridum | Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fioł.po 25 mg | 05909991198145 | 1115.0, Bendamustyna | 391,50 | 411,08 | 411,08 | C.67. | bezpłatny | 0 |
| | Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fioł. (100 mg) | 05902020241508 | | 2484,00 | 2608,20 | 1644,30 | C.67. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności świadczeniobiorcy | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------------|--|----------------------|--|--------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------|
| | Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol. (25 mg) | 05902020241492 | | 621,00 | 652,05 | 411,08 | C.67. | bezpłatny | 0 |
| | Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol.po 100 mg | 05909991267285 | | 838,08 | 879,98 | 879,98 | C.67. | bezpłatny | 0 |
| | Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol.po 25 mg | 05909991267292 | | 209,52 | 220,00 | 220,00 | C.67. | bezpłatny | 0 |
| Bleomycini sulphas | Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę | 1 fiol.po 10 ml | 05909990946983 | 1003.0, Bleomycinum | 97,20 | 102,06 | 102,06 | C.3. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinum | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 100 ml | 05909990816194 | 1005.0, Carboplatinum | 257,04 | 269,89 | 269,89 | C.6. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności świadczeniobiorcy | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---|----------------------|--|----------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------|
| | Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 15 ml | 05909990816163 | | 39,96 | 41,96 | 41,96 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 45 ml | 05909990816170 | | 102,06 | 107,16 | 107,16 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 5 ml | 05909990816156 | | 18,25 | 19,16 | 19,16 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 60 ml | 05909990816187 | | 170,64 | 179,17 | 179,17 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 5 ml | 05909990450015 | | 24,62 | 25,85 | 25,85 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 15 ml | 05909990450022 | | 45,90 | 48,20 | 48,20 | C.6. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|----------------------|--|----------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 45 ml | 05909990450039 | | 139,32 | 146,29 | 146,29 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | | 1 fiol.po 60 ml | 05909990662753 | | 186,84 | 196,18 | 196,18 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. a 15 ml | 05909990776733 | | 36,72 | 38,56 | 38,56 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | | 1 fiol. a 45 ml | 05909990776740 | | 104,76 | 110,00 | 110,00 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990776726 | | 12,74 | 13,38 | 13,38 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | | 1 fiol.po 60 ml | 05909990851058 | | 131,76 | 138,35 | 138,35 | C.6. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-----------------------|--|----------------------|--|------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 15 ml | 05909990477425 | | 41,90 | 44,00 | 44,00 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 45 ml | 05909990477432 | | 102,06 | 107,16 | 107,16 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| | Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990477418 | | 24,84 | 26,08 | 26,08 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Chlorambucilum | Leukeran, tabl. powł., 2 mg | 25 szt. | 05909990345618 | 1099.0, Chlorambucilum | 76,68 | 80,51 | 80,51 | C.8. | bezpłatny | 0 |
| Cisplatinum | Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.a 100 ml | 05909990958535 | | 71,28 | 74,84 | 74,84 | C.11. | bezpłatny | 0 |
| | Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909990958481 | 1008.0, Cisplatinum | 9,03 | 9,48 | 9,48 | C.11. | bezpłatny | 0 |
| | Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909990958504 | | 42,12 | 44,23 | 44,23 | C.11. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------------|---|----------------------|--|--------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 05909990838745 | | 6,26 | 6,57 | 6,57 | C.11. | bezpłatny | 0 |
| | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 100 ml | 05909990894772 | | 62,64 | 65,77 | 65,77 | C.11. | bezpłatny | 0 |
| | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 50 ml | 05909990838769 | | 31,32 | 32,89 | 32,89 | C.11. | bezpłatny | 0 |
| Cladribinum | Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg | 1 fiol.po 10 ml | 1 fiol.po 10 ml | 1009.0, Cladribinum | 493,34 | 518,01 | 518,01 | C.12. | bezpłatny | 0 |
| Cyclophosphamidum | Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg | 1 fiol. | 05909990241019 | 1010.1, Cyclophosphamidum inj. | 54,96 | 57,71 | 57,71 | C.13. | bezpłatny | 0 |
| | Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg | 1 fiol. | 05909990240913 | | 14,58 | 15,31 | 11,54 | C.13. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności świadczeniobiorcy | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------|---|-------------------------------|--|----------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------|
| | Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg | 50 szt. (5 blist, po 10 szt.) | 05909990240814 | | 72,52 | 76,15 | 76,15 | C.13. | bezpłatny | 0 |
| | Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml | 1 fiol. po 5 ml | 05909990640188 | | 8,42 | 8,84 | 8,84 | C.14. | bezpłatny | 0 |
| | Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. po 10 ml | 05909990181216 | | 42,12 | 44,23 | 44,23 | C.14. | bezpłatny | 0 |
| Cytarabinum | Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. po 20 ml | 05909990181223 | 1011.1, Cytarabinum | 84,24 | 88,45 | 88,45 | C.14. | bezpłatny | 0 |
| | Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. po 40 ml | 05909990624935 | | 168,48 | 176,90 | 176,90 | C.14. | bezpłatny | 0 |
| | Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg | 10 fiol. po 100 mg | 05909991029500 | | 151,20 | 158,76 | 158,76 | C.16. | bezpłatny | 0 |
| Dacarbazinum | Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg | 1 fiol. po 1000 mg | 05909991029708 | 1012.0, Dacarbazinum | 151,20 | 158,76 | 158,76 | C.16. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności świadczeniobiorcy | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|----------------------------|---|----------------------|--|-----------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------|
| | Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg | 10 fiol.po 200 mg | 05909991029609 | | 302,40 | 317,52 | 317,52 | C.16. | bezpłatny | 0 |
| | Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fiol.po 500 mg | 05909991029708 | | 75,60 | 79,38 | 79,38 | C.16. | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicinum | Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol. a 25 ml | 05909990851393 | 1014.1, Doxorubicinum | 30,24 | 31,75 | 31,75 | C.20. | bezpłatny | 0 |
| | Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 05909991104344 | | 540,00 | 567,00 | 567,00 | C.23. | bezpłatny | 0 |
| Epirubicini hydrochloridum | Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909991104320 | 1015.0, Epirubicinum | 135,00 | 141,75 | 141,75 | C.23. | bezpłatny | 0 |
| | Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909991104313 | | 27,00 | 28,35 | 28,35 | C.23. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---|----------------------|--|--------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909991104337 | | 270,00 | 283,50 | 283,50 | C.23. | bezpłatny | 0 |
| | Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol. a 25 ml | 05909990796397 | | 124,20 | 130,41 | 130,41 | C.23. | bezpłatny | 0 |
| | Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol. a 5 ml | 05909990796373 | | 24,84 | 26,08 | 26,08 | C.23. | bezpłatny | 0 |
| | Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909991029869 | | 248,40 | 260,82 | 260,82 | C.23. | bezpłatny | 0 |
| | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol.po 5 ml | 05909990776115 | | 20,52 | 21,55 | 21,55 | C.24. | bezpłatny | 0 |
| | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg | 1 fiol.po 10 ml | 05909990776214 | 1016.0, Etoposidum | 41,04 | 43,09 | 43,09 | C.24. | bezpłatny | 0 |
| Etoposidum | | | | | | | | | | |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---|----------------------------------|--|----------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg | 1 fiol.po 20 ml | 05909990776313 | | 82,08 | 86,18 | 86,18 | C.24. | bezpłatny | 0 |
| | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg | 1 fiol.po 2,5 ml | 05909990776016 | | 12,31 | 12,93 | 12,93 | C.24. | bezpłatny | 0 |
| | Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909991233297 | | 30,13 | 31,64 | 31,64 | C.24. | bezpłatny | 0 |
| | Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 05909991233303 | | 60,37 | 63,39 | 63,39 | C.24. | bezpłatny | 0 |
| | Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909991198121 | | 20,52 | 21,55 | 21,55 | C.24. | bezpłatny | 0 |
| | Fludarabini phosphas | Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg | 20 szt. | 05909991183325 | 1017.2, Fludarabinum p.o. | 1554,12 | 1631,83 | 1631,83 | C.25. | bezpłatny |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności świadczeniobiorcy | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|----------------------------|---|----------------------|--|---------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------|
| ibrutinibum | Imbruvica, tabl. powł., 140 mg | 30 szt. | 05413868117011 | | 10908,00 | 11453,40 | 8164,80 | B.79. | bezpłatny | 0 |
| | Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg | 90 szt. | 05909991195137 | 1166.0, inhibitory kinazy tyrozynowej | 23328,00 | 24494,40 | 24494,40 | B.79. | bezpłatny | 0 |
| | Imbruvica, tabl. powł., 280 mg | 30 szt. | 05413868117028 | Brutona - ibrutinib | 21816,00 | 22906,80 | 16329,60 | B.79. | bezpłatny | 0 |
| | Imbruvica, tabl. powł., 420 mg | 30 szt. | 05413868117035 | | 32724,00 | 34360,20 | 24494,40 | B.79. | bezpłatny | 0 |
| Idarubicini hydrochloridum | Zavedos, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 05415062342206 | 1022.0, | 658,45 | 691,37 | 691,37 | C.30. | bezpłatny | 0 |
| | Zavedos, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml | 1 fiol. a 5 ml | 05415062342190 | Idarubicinum | 352,87 | 370,51 | 345,69 | C.30 | bezpłatny | 0 |
| Ifosfamidum | Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g | 1 fiol. | 05909990241118 | | 120,42 | 126,44 | 126,44 | C.31. | bezpłatny | 0 |
| | Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g | 1 fiol. | 05909990241217 | 1023.0, ifosfamidum | 217,62 | 228,50 | 228,50 | C.31. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|------------------------|--|----------------------|--|-------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Mercaptopurinum | Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg | 30 szt. | 05909990186112 | 1027.0, Mercaptopurinum | 41,04 | 43,09 | 43,09 | C.40. | bezpłatny | 0 |
| Methotrexatum | Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg | 50 szt. | 05909990453924 | 1028.3, Methotrexatum p.o | 32,36 | 33,98 | 33,98 | C.41. | bezpłatny | 0 |
| | Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909990333936 | 1028.2, Methotrexatum inj. | 378,00 | 396,90 | 297,68 | C.41. | bezpłatny | 0 |
| Obinutuzumabum | Metoteksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909991333447 | 1028.2, Methotrexatum inj. | 283,50 | 297,68 | 297,68 | C.41. | bezpłatny | 0 |
| | Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg | 1 fiol.po 40 ml | 05902768001105 | 1148.0, Obinutuzumab | 11502,00 | 12077,10 | 12077,10 | <1>8.12.; <2>8.79. | bezpłatny | 0 |
| Pegaspargasum | Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 750 j.m./ml | 1 fiol. proszku | 00642621070989 | 1033.0, Pegaspargasum | 7203,06 | 7563,21 | 7563,21 | C.48. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności świadczeniobiorcy | Wysokość dopłaty |
|-------------------|--|----------------------|--|----------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|------------------|
| Rituximabum | MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg | 2 fioł, po 10 ml | 05909990418817 | | 2199,64 | 2309,62 | 1087,51 | <1>B.33.; <2>B.75. <3>C.51. | bezpłatny | 0 |
| | MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fioł, po 50 ml | 05909990418824 | | 5500,55 | 5775,58 | 2718,77 | <1>B.33.; <2>B.75. <3>C.51. | bezpłatny | 0 |
| | Riximyo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg | 2 fioł, po 10 ml | 07613421032975 | 1035.0, | 1035,72 | 1087,51 | 1087,51 | <1>B.33.; <2>B.75. <3>C.51. | bezpłatny | 0 |
| | Riximyo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fioł, po 50 ml | 07613421032982 | Rituximabum | 2589,30 | 2718,77 | 2718,77 | <1>B.33.; <2>B.75. <3>C.51. | bezpłatny | 0 |
| | Ruxience, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fioł, po 10 ml | 05415062360507 | | 476,28 | 500,09 | 500,09 | <1>B.33.; <2>B.75. <3>C.51. | bezpłatny | 0 |
| | Ruxience, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fioł, po 50 ml | 05415062360521 | | 2381,40 | 2500,47 | 2500,47 | <1>B.33.; <2>B.75. <3>C.51. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności świadczeniobiorcy | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------|---|----------------------|--|------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------|
| Tioguaninum | Lanvis, tabl., 40 mg | 25 szt. | 05909990185214 | 1100.0, Tioguaninum | 401,76 | 421,85 | 421,85 | C.56. | bezpłatny | 0 |
| | Venclyxto, tabl. powł., 10 mg | 14 szt. | 08054083013688 | | 258,26 | 271,17 | 271,17 | | bezpłatny | 0 |
| Venetoclaxum | Venclyxto, tabl. powł., 100 mg | 112 szt. | 08054083013916 | | 20660,83 | 21693,87 | 21693,87 | | bezpłatny | 0 |
| | Venclyxto, tabl. powł., 100 mg | 14 szt. | 08054083013701 | 1186.0, Venetoclax | 2582,60 | 2711,73 | 2711,73 | <1>B.79.; <2>B.114. | bezpłatny | 0 |
| | Venclyxto, tabl. powł., 100 mg | 7 szt. | 08054083013695 | | 1291,30 | 1355,87 | 1355,87 | | bezpłatny | 0 |
| | Venclyxto, tabl. powł., 50 mg | 7 szt. | 08054083013718 | | 645,66 | 677,94 | 677,93 | | bezpłatny | 0 |
| Vincristini sulfas | Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml | 1 fiol.po 1 ml | 05909990669493 | | 24,79 | 26,03 | 26,03 | C.61. | bezpłatny | 0 |
| | Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990669523 | 1041.0, Vincristinum | 123,93 | 130,13 | 130,13 | C.61. | bezpłatny | 0 |

9.4. Przegląd polskich rekomendacji refundacyjnych we wskazaniu: uprzednio nieleczona PBL

Tabela 37. Przegląd polskich rekomendacji refundacyjnych we wskazaniu: uprzednio nieleczona PBL

| Substancja czynna (nazwa handlowa) numer zlecenia | Proponowane wskazanie refundacyjne | Populacja | Rekomendacja Rady Przejrzystości (RP) i Prezesa Agencji (PA) |
|---|---|-----------------------------------|---|
| Ibrutynib (Imbruvica®) 173/2021 [96] | Wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa u pacjentów niekwalifikujących się do FCR z delecją 17p i/lub mutacją <i>TP53</i> i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego rejonu łańcucha immunoglobulin | 1 linia PBL <i>unfit</i> | RP: pozytywna (z warunkami) PA: negatywna |
| Akalabrutynib (Calquence®) 143/2021 [97] | Wcześniej nieleczona oraz oporna i nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa | 1 i 2 linia PBL <i>fit+ unfit</i> | RP: pozytywna PA: negatywna/ pozytywna w zależności od populacji |
| Wenetoklaks (Venclxyto®) 160/2020 [98] | Wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością chorób towarzyszących w stanie sprawności WHO=1 | 1 linia PBL <i>unfit</i> | RP: negatywna PA: negatywna |
| Obinutuzumab (Gazyvaro®) 60/2015 [99] | Wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością chorób współistniejących u pacjentów, którzy nie mogą stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny | 1 linia PBL <i>unfit</i> | RP: negatywna PA: negatywna |

10. PIŚMIENNICTWO

1. EMA, Venclyxto® (wenetoklaks), Przegląd wiedzy na temat leku Venclyxto® i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/venclyxto-epar-medicine-overview_pl.pdf [dostęp: 01.02.2023 r.]
2. EMA, Charakterystyka Produktu leczniczego Venclyxto® (wenetoklaks), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.02.2023 r.]
3. AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r> [dostęp: 25.04.2023 r.]
5. ICD-10, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp: 01.02.2023 r.]
6. Hus I, Wołowicz D, 2.5. Przewlekła białaczka limfocytowa, *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja*, 2020, Tom 6, Supl. A, 242-265, https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/70559 [dostęp: 01.02.2023 r.]
7. Biała Księga, Przewlekła białaczka limfocytowa, Warszawa 2017, https://prowl-uploads.s3.eu-west-1.amazonaws.com/uploads/landing_page_image/image/65419/Raport_Bia_a_Ksi_ga_PBL.pdf [dostęp: 01.02.2023 r.]
8. Jamroziak K, Giannopoulos K, Przewlekłe białaczki limfocytowe, *Wielka Interna. Hematologia*, <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/698,przewlekle-bialaczki-limfocytowe> [dostęp: 01.02.2023 r.]
9. Rai KR, Stilgenbauer S, Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia, 2023 <https://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-therapy-for-symptomatic-or-advanced-chronic-lymphocytic-leukemia#> [dostęp: 01.02.2023 r.]
10. Puła B, Mańko J, Pępek M, Stokłosa T, HalaBurda K, Lech-Marańda E, Hus I, Wenetoklaks w monoterapii przewlekłej białaczki limfocytowej przed powtórny przeszczepieniem allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych, *Hematologia* 2020; 11, 2: 95-100
11. Białopiotrowicz E, Juszczyński P, Molekularna patogeneza przewlekłej białaczki limfocytowej, *Hematologia*, 2016, tom 7, nr 4, 273–286, https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/download/Hem.2016.0026/38106 [dostęp: 01.02.2023 r.]
12. Grenda A, Budzyński M, Filip AA, Cytogenetyczne i molekularne uwarunkowania agresywnej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej, *Acta Haematologica Polonica*, 2014, 45: 18-25, https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/download/83664/62820 [dostęp: 01.02.2023 r.]
13. Robak T, Ochrem B, Przewlekła białaczka limfocytowa, *Interna – mały podręcznik*, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.ll.15.12>. [dostęp: 01.02.2023 r.]
14. Warzocha K, Przewlekła białaczka limfocytowa, *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 2: 37–46, https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/9267/7887 [dostęp: 01.02.2023 r.]
15. NCCN 2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Chronic Lymphocytic Leukaemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2023, 01/25/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478> [dostęp: 14.04.2023 r.]
16. AHS, Alberta Health Services, Guideline Resource Unit, Chronic Lymphocytic Leukemia, February 2023, <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf> [dostęp: 03.02.2023 r.]
17. BHS, Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, Parry H, Patten PEM, Riches JC, Hillmen P, Schuh AH. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2022 Jun;197(5):544-557. doi: 10.1111/bjh.18075 [dostęp: 03.02.2023 r.]
18. ESMO, Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Jan;32(1):23-33. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019 [dostęp: 03.02.2023 r.]

19. NCI, National Cancer Institute, Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment, <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cli-treatment-pdq> [dostęp: 03.02.2023 r.]
20. FILO, French CLL Study Group, RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DE LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE ACTUALISATION DES ALGORITHMES DE TRAITEMENT, Mars 2023, <https://www.filo-leucemie.org/upload/files/texte%20algorithmes%20mars%202023%20def.pdf> [dostęp: 18.04.2023 r.]
21. HOVON, Nederlandse Vereniging voor Hematologie, Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom, HOVON-CLL-werkgroep https://hematologienederland.nl/wp-content/uploads/2022/10/CLL-richtlijn_revisie-2022.pdf [dostęp: 03.02.2023 r.]
22. Onkopedia, January 2023, Chronische Lymfatische Leukämie (CLL), <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@guideline/html/index.html>, [dostęp: 14.04.2023 r.]
23. Pilonis H, Przewlekła białaczka limfocytowa - prof. Iwona Hus o leczeniu, [cowzdrowiu.pl](https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/przewlekla-bialaczka-limfocytowa-prof-iwona-hus-o-leczeniu), 2022, <https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/przewlekla-bialaczka-limfocytowa-prof-iwona-hus-o-leczeniu> [dostęp: 01.02.2023 r.]
24. Krzakowski M, Sacha T, Krzemieniecki K, Zespół rozpadu nowotworu, Interna – mały podręcznik, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.22.2.6.#76345> [dostęp: 01.02.2023 r.]
25. Salvi F, Miller MD, Grilli A i wsp., A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008; 56: 1926–1931
26. Ciseł B, Lipska K, Gumieniczek A, Filip AA, Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) - - od przeszłości do teraźniejszości, https://www.ptfarm.pl/download/?file=File%2FFarmacja+Polska%2F2020%2F1%2F07_SZ_Bialaczka_n.pdf [dostęp: 02.02.2023 r.]
27. Przewlekła białaczka limfocytowa, prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel, *Onkologia po Dyplomie*, 2022, 02, <https://podyplomie.pl/onkologia/37407,przewlekla-bialaczka-limfocytowa> [dostęp: 20.02.2023 r.]
28. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of new cases in 2020, World, both sexes, all ages, https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1 [dostęp: 20.02.2023 r.]
29. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of new cases in 2020, Europe, both sexes, all ages, https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=908&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1#collapse-others [dostęp: 20.02.2023 r.]
30. Global Cancer Observatory (GCO), March 2021, Source: Globocan, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> [dostęp: 20.02.2023 r.]
31. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of 5-years prevalent cases in 2020, Europe, both sexes, all ages, https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=908&key=asr&sex=0&cancer=39&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1#collapse-others [dostęp: 20.02.2023 r.]
32. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of deaths in 2020, World, both sexes, all ages, https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1#collapse-others [dostęp: 20.02.2023 r.]
33. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of deaths in 2020, Europe, both sexes, all ages, https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=908&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1#collapse-others [dostęp: 20.02.2023 r.]

34. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of new cases from 2020 to 2025, Both sexes, age, Leukaemia, https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=0&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=36&populations=8_40_56_70_100_112_191_196_203_208_233_246_250_276_300_348_352_372_380_428_440_442_470_498_499_528_578_616_620_642_643_688_703_705_724_752_756_804_807_826&single_unit=5000&years=2025 [dostęp: 20.02.2023 r.]
35. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of prevalent cases in 2020, Europe, both sexes, all ages, Leukaemia, https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=1&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=36&populations=8_40_56_70_100_112_191_196_203_208_233_246_250_276_300_348_352_372_380_428_440_442_470_498_499_528_578_616_620_642_643_688_703_705_724_752_756_804_807_826&single_unit=5000&years=2025 [dostęp: 20.02.2023 r.]
36. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+], Leukaemia, World, https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=0&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=36&populations=900&single_unit=5000&years=2040 [dostęp: 20.02.2023 r.]
37. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of deaths from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+], Leukaemia, World, https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=1&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=36&populations=900&single_unit=5000&years=2040 [dostęp: 20.02.2023 r.]
38. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of new cases in 2020, Poland, both sexes, all ages (excl. NMSC), https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=616&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1#collapse-group-0-4 [dostęp: 14.04.2023 r.]
39. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of deaths in 2020, Poland, both sexes, all ages, https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=616&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1#collapse-others [dostęp: 20.02.2023 r.]
40. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of new cases from 2020 to 2025, Both sexes, age [0-85+], Leukaemia, Poland, https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=0&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=36&populations=616&single_unit=100&years=2025 [dostęp: 20.02.2023 r.]
41. Global Cancer Observatory (GCO), Estimated number of deaths from 2020 to 2025, Both sexes, age [0-85+], Leukaemia, Poland, https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=1&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=36&populations=616&single_unit=100&years=2025 [dostęp: 20.02.2023 r.]
42. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (NIH-SEER), Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> [dostęp: 20.02.2023 r.]
43. American Cancer Society (ACS), <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html> [dostęp: 20.02.2023 r.]
44. Puła B, Jamrozik K, Wróbel T, Giannopoulos K, Hus I, IGHV mutational status and the choice of first-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia, Hematology in Clinical Practice, 2022, vol. 13, no. 1, 7–14, https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/HCP.2022.0003 [dostęp: 02.02.2023 r.]
45. KRN, Krajowy Rejestr Nowotworów, https://onkologia.org.pl/sites/default/files/Bia%C5%82aczka_limfatyczna.pdf [dostęp: 21.02.2023 r.]

47. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) z późniejszymi zmianami
48. FDA, VENCLEXTA®, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208573s009lbl.pdf [dostęp: 02.02.2023 r.]
49. FDA, FDA approves venetoclax for CLL and SLL, <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-venetoclax-ctl-and-sll> [dostęp: 02.02.2023 r.]
50. Komisja Europejska, Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 9.03.2020 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2018)7878(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Venclyxto - wenetoklaks”, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200309147463/dec_147463_pl.pdf [dostęp: 02.02.2023 r.]
51. 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniam, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> [dostęp: 02.02.2023 r.]
52. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2021 roku — Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL, Hematologia - Edukacja 2021;1(2):49-80, https://journals.viamedica.pl/hematologia_educacja/article/view/88855 [dostęp: 03.02.2023 r.]
53. Hus I, Wołowicz D, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020 rok, Tom 2, 2.5. Przewlekła białaczka limfocytowa, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf [dostęp: 03.02.2023 r.]
54. Delecje ramienia długiego chromosomu 6 (del6q), <https://chorobyrazdkie.blogspot.com/2017/01/delecje-ramienia-dugiego-chromosomu-6.html> [dostęp: 14.02.2023 r.]
55. Orpha.net, Częściowa delecja długiego ramienia chromosomu 6, https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=19961&MISSING%20CONTENT=Delezione-parziale-del-braccio-lungo-del-cromosomae-6&search=Disease_Search_Simple&title=Delezione-parziale-del-braccio-lungo-del-cromosomae-6 [dostęp: 14.02.2023 r.]
56. AOTMIT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp: 01.02.2023]
57. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group), <https://awmsg.nhs.wales/> [dostęp: 01.02.2023]
58. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), <http://www.cadth.ca/> [dostęp: 01.02.2023]
59. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss), <https://www.g-ba.de/> [dostęp: 01.02.2023]
60. HAS (Haute Autorité de Santé), <http://www.has-sante.fr> [dostęp: 01.02.2023]
61. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), <https://www.iqwig.de/> [dostęp: 01.02.2023]
62. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), <http://www.nice.org.uk/> [dostęp: 01.02.2023]
63. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), <http://www.health.gov.au> [dostęp: 01.02.2023]
64. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> [dostęp: 01.02.2023]
65. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care), <http://www.sbu.se/en/> [dostęp: 01.02.2023]
66. SMC (Scottish Medicines Consortium), <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [dostęp: 01.02.2023]
67. Wenetoklaks - zlecenie 160/2020: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6856-160-2020-zlc> [dostęp: 01.02.2023]
68. Obinutuzumab - zlecenie 60/2015: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4026-060-2015-zlc> [dostęp: 01.02.2023]
69. Ibrutinib - zlecenie 173/2021: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7600-173-2021-zlc> [dostęp: 01.02.2023]
70. Akalabrutynib - zlecenie 143/2021: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7537-143-2021-zlc> [dostęp: 01.02.2023]

71. Prof. Hus, Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i analiz wnioskodawcy Akalabrutynib - zlecenie 143/2021: OT.4231.45.2021.
72. NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta663/resources/venetoclax-with-obinutuzumab-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82609257441733> [dostęp: 01.02.2023]
73. SCM, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5650/venetoclax-venclxyto-final-nov-2020-for-website.pdf> [dostęp: 01.02.2023]
74. AWMSG, <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/venetoclax-venclxyto2/> [dostęp: 01.02.2023]
75. HAS, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367900/en/venclxyto-venetoclax-llc-en-association-avec-l-obinutuzumab [dostęp: 02.02.2023]
76. G-BA, https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG_EN.pdf [dostęp: 02.02.2023]
77. PBAC, <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11639N-12199C-12205J-12803W> [dostęp: 02.02.2023]
78. Decision to fund venetoclax (Venclexta) for chronic lymphocytic leukaemia, <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-fund-venetoclax-venclexta-for-chronic-lymphocytic-leukaemia/> [dostęp: 02.02.2023]
79. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC), FINAL RECOMMENDATION https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10212VenetoclaxObinutuzumabCLL_fnRec_EC_Post17Nov2020_final.pdf [dostęp: 02.02.2023]
80. IKAR PRO, <https://ikarpro.pl/pl/#/> [dostęp: 02.02.2023]
81. ChPL IMBRUVICA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.02.2023]
82. ChPL Zydelig, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.02.2023]
83. ChPL Gazyvaro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.02.2023]
84. ChPL Calquence®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.03.2023]
85. Arzerra, Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf [dostęp: 02.02.2023]
86. Guideline on the clinical evaluation of anticancer 6 medicinal products EMA/CHMP/205/95 Rev.6 4 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 05 January 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [dostęp: 21.02.2023]
87. Kordecka A., et al. Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. HTARegistry, Kraków 2019
88. ChPL Fludara Oral, http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-18_fludara_oral_tabl_chpl_cl.pdf [dostęp: 02.02.2023]
89. ChPL ENDOXAN – proszek, http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-25_v6_06.03.2013_endoxan_1_g_spc_clean.pdf [dostęp: 02.02.2023]
90. ChPL ENDOXAN – tabletki, http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-25_v6_06.03.2013_endoxan_50_mg_g_spc_clean.pdf [dostęp: 02.02.2023]
91. ChPL MabThera, http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-18_fludara_oral_tabl_chpl_cl.pdf [dostęp: 02.02.2023]
92. ChPL Bendamustine Zentiva, http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-18_fludara_oral_tabl_chpl_cl.pdf [dostęp: 02.02.2023]
93. ChPL Leukeran, http://chpl.com.pl/data_files/2012-02-16_leukeran_2_ch.pdf [dostęp: 21.02.2023]
94. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/WHO, Interna, Mały podręcznik, https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 [dostęp: 21.02.2023]
95. Skala sprawności ECOG, <https://www.mp.pl/medycynarodzinna/skale/119778,skala-ecog> [dostęp: 03.02.2023]

96. Zlecenie 173/2021: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7600-173-2021-zlc> [dostęp: 21.02.2023]
97. Zlecenie 143/2021: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7537-143-2021-zlc> [dostęp: 21.02.2023]
98. Zlecenie 160/2020: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6856-160-2020-zlc> [dostęp: 21.02.2023]
99. Zlecenie 60/2015: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4026-060-2015-zlc> [dostęp: 21.02.2023]
100. Ciseł B, Lipska K, Gumieniczek A, Filip AA, Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) - od przeszłości do teraźniejszości, https://www.ptfarm.pl/download/?file=File%2FFarmacja+Polska%2F2020%2F1%2F07_SZ_Bialaczka_n.pdf, [dostęp: 28.02.2023]
101. Krystian Lurka, Data: 26.03.2021, Nowoczesne terapie w leczeniu chorób hematologicznych, <https://www.termedia.pl/mz/Nowoczesne-terapie-w-leczeniu-chorob-hematoonkologicznych-41852.html> [dostęp: 28.02.2023]
102. Raport dotyczący sytuacji pacjentów hematologicznych w Polsce, Kraków/Warszawa 2022, HematoKoalicja – porozumienie czterech działających aktywnie organizacji pacjenckich: Fundacji Onkologicznej Alivia, Fundacji Carita im. Wiesławy Adamiec, PARS – Polskie Amazonki Ruch Społeczny i Fundacji OnkoCafe - Razem Lepiej., https://hematoonkologia.pl/upload/artykuly/Raport_dotyczacy_sytuacji_pacjentow_hematoonkologicznych_w_Polsce.pdf [dostęp: 28.02.2023]
103. 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 Sep;36(9):1481-1495.
104. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, Reinalda M, Sloan JA, Call TG. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol.* 2007 Oct;139(2):255-64.
105. Aleksandra Kubiak-Mlonka, i in., Wenetoklaks w leczeniu chorób układu krwiotwórczego i guzów litych, *Acta Haematologica Polonica*, 2019, 50(2): 41-50.
106. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G, Stilgenbauer S, Dohner H, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst B, Hallek M, on behalf of the German CLL Study Group. (2014) Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 99(6):1095–1100.
107. Sacha Satram-Hoang, Carolina Reyes, Khang Q. Hoang, Faiyaz Momin, Sandra Skettino, The Unmet Need in Chronic Lymphocytic Leukemia: Impact of Comorbidity Burden on Treatment Patterns and Outcomes in Elderly Patients, *Journal of Cancer Therapy.* 2013, 4(8): 1321-1329
108. Public Health - Union Register of medicinal products, Product information – Gazyvaro (obinutuzumab), EU/1/14/937, <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h937.htm> [dostęp: 28.02.2023]
109. EU/3/12/1054: Orphan designation for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121054> [dostęp: 28.02.2023]
110. KATARZYNA PINKOSZ, 2020/05/18, Prof. Iwona Hus: Nowa opcja leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, AKTUALNOŚCI/HEMATOLOGIA, <https://swiatlekarza.pl/prof-iwona-hus-nowa-opcja-leczenia-przewleklej-bialaczki-limfocytowej/> [dostęp: 28.02.2023]
111. Prof. Krzysztof Giannopoulos: Największą niezaspokojoną potrzebą w hematologii jest pierwsza linia leczenia PBL, *Hematoonkologia.pl*, <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/4461-prof-krzysztof-giannopoulos-najwieksza-niezaspokojona-potrzeba-w-hematoonkologii-jest-pierwsza-linia-leczenia-pbl> [dostęp: 28.02.2023]
112. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2016;374:311-22.
113. Puła B, Jamroziak K, Rola wenetoklaksu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, *Hematologia*, 2017, tom 8, nr 1,20-32
114. ClinicalTrials.gov, 18 Studies found for: ABT-199, Chronic lymphocytic leukemia, CLL, Venetoclax, Lymphocytic Lymphoma, Completed Studies, Adult, Older Adult, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ABT-199&cond=CLL&recrs=e&age_v=&age=1&age=2&gndr=&type=&rsit=&Search=Apply [dostęp: 28.02.2023]

115. Didkowska J, Wojciechowska U, Gierczyński J, i in. Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013. *Hematologia*. 2016; 7(2):108–116, https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/download/Hem.2016.0013/36365 [dostęp: 28.02.2023]
116. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbuvica_CLL_2016.04.01.pdf, [dostęp: 28.02.2023]
117. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: „leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP_REOPTR.pdf, [dostęp: 28.02.2023].
118. Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Wyniki badań bieżących. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny, [dostęp: 31.01.2023].
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
121. Protokół nr 40/2022 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 10 października 2022 roku w formie wideokonferencji. BP.401.42.2022.MKZ. Opinia Rady Przejrzystości nr 152/2022 z dnia 10 października 2022 roku w sprawie połączenia w jeden scalony program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)” aktualnie refundowanych terapii w ramach programów lekowych B.79., B.92. i B.103., a także ibrutynibu oraz akalabrutynibu.

11. SPIS TABEL

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Delecje części ramion chromosomów - opis [8, 11, 12, 54, 55]..... | 13 |
| Tabela 2. Czynniki prognostyczne PBL ^a [15] | 15 |
| Tabela 3. Powikłania w PBL [6, 13] | 17 |
| Tabela 4. Stopień zaawansowania klinicznego PBL wg klasyfikacji Rai [13, 14, 15]..... | 18 |
| Tabela 5. Stopień zaawansowania klinicznego PBL wg klasyfikacji Binet [13, 14, 15] | 18 |
| Tabela 6. Stopień zaawansowania klinicznego PBL wg zmodyfikowanej klasyfikacji Rai [14] | 18 |
| Tabela 7. Czynniki wysokiego ryzyka PBL [7]..... | 19 |
| Tabela 8. Szacowana liczba nowych przypadków zapadalności na białaczkę oraz zgonów na tę chorobę, na lata 2020-2040, Europa, świat [34, 35, 36, 37] | 21 |
| Tabela 9. Liczba zachorowań, współczynnik surowy i standaryzowany zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013 według danych KRN [115] | 21 |
| Tabela 10. Liczba dorosłych pacjentów z PBL ogółem w latach 2012-2021..... | 22 |
| Tabela 11. Liczba zgonów z powodu C91.1 – dane z GUS i KRN [115, 118] | 23 |
| Tabela 12. Szacowana liczba nowych przypadków zapadalności na białaczkę oraz zgonów na tę chorobę, na lata 2020-2040, Polska [40, 41]..... | 23 |
| Tabela 13. Kryteria diagnostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) [13] | 27 |
| Tabela 14. Skala CIRS [25] | 29 |
| Tabela 15. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na PBL wg <i>International on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)</i> [6] | 30 |
| Tabela 16. Leki zalecane przez PALG + PTHiT 2021 w pierwszej linii leczenia PBL [52] | 32 |
| Tabela 17. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu PBL (I linia) | 34 |
| | 43 |
| Tabela 19. Schemat zwiększania dawki u pacjentów z PBL [2] | 45 |
| Tabela 20. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem [2] | 45 |
| Tabela 21. Działania niepożądane – podział na typ - u pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem [2] | 46 |
| Tabela 22. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Venclyxto® [2]..... | 48 |
| Tabela 23. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto® (wenetoklaks) | 49 |
| Tabela 24. Przegląd polskich rekomendacji refundacyjnych we wskazaniu: uprzednio nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa..... | 50 |
| Tabela 25. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego VEN+OBI w populacji pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (I linia PBL pacjenci <i>fit</i>) | 51 |
| Tabela 26. Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego leków zalecanych przez autorów wytycznych do stosowania w PBL wg IkarPRO [80] | 54 |
| Tabela 27. Podsumowanie wyboru technologii alternatywnych dla VEN+OBI..... | 59 |
| Tabela 28. Charakterystyka technologii alternatywnej: Fludara Oral, 10 mg, tabletki powlekane (fosforan fludarabiny) [88] | 61 |
| Tabela 29. Charakterystyka technologii alternatywnej: ENDOXAN, proszek lub tabletki (Cyklofosfamid) [89, 90] | 64 |
| Tabela 30. Charakterystyka technologii alternatywnej: MabThera 100 mg lub 500mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (Rytuksymab) [91]..... | 71 |
| Tabela 31. Charakterystyka technologii alternatywnej: Bendamustine Zentiva, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [92] | 77 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 32. Charakterystyka technologii alternatywnej: akalabrutynib (Calquence) [84] | 81 |
| Tabela 33. Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A i lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego | 82 |
| Tabela 34. Charakterystyka interwencji opcjonalnej: ibrutynib (Imbruvica) [81] | 87 |
| Tabela 35. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna | 99 |
| Tabela 36. Skala sprawności wg ECOG/WHO [94, 95]..... | 110 |
| Tabela 37. Przegląd polskich rekomendacji refundacyjnych we wskazaniu: uprzednio nieleczona PBL | 125 |

12. SPIS RYSUNKÓW

| | |
|---|----|
| Rysunek 1. Przewlekła białaczka limfocytowa [7] | 12 |
| Rysunek 2. Trendy zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013 na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [115] | 22 |
| Rysunek 3. Wynik badania ankietowego Fundacji OnkoCafe [102] | 25 |
| Rysunek 4. Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [52]* | 32 |
| Rysunek 5. Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [52]* | 59 |