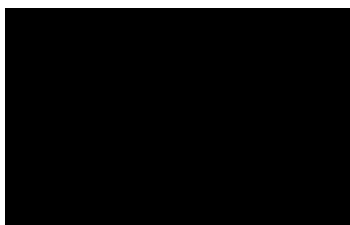




**AKALABRUTYNIB (PRODUKT LECZNICZY CALQUENCE®)
W LECZENIU I ORAZ KOLEJNYCH LINII TERAPII CHŁONIAKA
Z KOMÓREK PŁASZCZA**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, czerwiec 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Postępu 14 02-676 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	14
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	16
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	18
2.2. CZYNNIKI RYZYKA, ETIOLOGIA I PATOGENEZA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA	19
2.3. OBJAWY I PRZEBIEG CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA	22
2.4. DIAGNOSTYKA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA I ROKOWANIE W PRZEBIEGU CHOROBY	23
2.5. ROKOWANIE W CHŁONIAKU Z KOMÓREK PŁASZCZA	25
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z CHŁONIAKIEM Z KOMÓREK PŁASZCZA	26
2.7. EPIDEMIOLOGIA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA I OBCIĄŻENIE CHOROBA	28
2.8. METODY LECZENIA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA	33
2.9. WYTTCZYNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	41
2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z CHŁONIAKIEM Z KOMÓREK PŁASZCZA	45
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	47
4. KOMPATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	55
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPATORYÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	55
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	59
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPATORYÓW	61
6.1. AKALABRUTYNIB I KOMPATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	61
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	63
7. BIBLIOGRAFIA	67
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	72
9. ANEKS	73
9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	73
9.2. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTTCZYNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	100

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACE-LY-004	Akronim badania, w którym stosowano akalabrutynib w II lub dalszej linii leczenia (w monoterapii) w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym/ opornym na leczenie MCL
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i>
allo-SCT	ang. <i>Allogeneic stem-cell transplantation</i> ; Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASCT	ang. <i>Autologous stem cell transplantation</i> ; Autologiczny przeszczep komórek macierzystych
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
ATM	ang. <i>Ataxia-telangiectasia mutated</i> ; Gen kodujący białko kinazy serynowo-treoninowej
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BCL2	ang. <i>B-Cell Lymphoma 2</i> ; Geny kodujące białka regulujące proces apoptozy
BCR	ang. <i>B-cell receptor</i> ; Receptor komórek B
BICR	ang. <i>Blinded independent central review</i> ; Niezależna komisja oceniająca
BR	Schemat immunochemioterapii zawierający benadamustynę i rutyksymab
BSH	ang. <i>British Society for Haematology</i>
BTK	ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i> ; Kinaza tyrozynowa Brutona
CAR-T	ang. <i>Chimeric antigen receptors T cells</i> ; Terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T
CCND1	Gen cykliny D1
CCND2	Gen cykliny D2
CCND3	Gen cykliny D3
CD23	Białko receptorowe
CD5	ang. <i>Cluster of differentiation 5</i> ; Białko występujące na limfocytach T i B1
CDA-AMC	ang. <i>Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada</i> ; Kanadyjska Agencja Leków
CDK4	ang. <i>Cyclin Dependent Kinase 4</i> ; Zależna od cyklin kinaza 4
CDK6	ang. <i>Cyclin Dependent Kinase 6</i> ; Zależna od cyklin kinaza 6
CDKN2A	ang. <i>Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A</i> ; Inhibitor kinazy zależnej od cyklin 2A
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	ang. <i>Chronic lymphocytic leukemia</i> ; Przewlekła białaczka limfocytowa

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
CR	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
DHAP	Schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina, cisplatyna
Dor	ang. <i>Duration of response</i> ; Czas trwania odpowiedzi na leczenie
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECHO	Akronim badania, w którym stosowano akalabrutynib w I linii leczenia (w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT
ECOG (skala/klasyfikacja)	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
eGFR	ang. <i>Estimated glomerular filtration rate</i> ; Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz wykorzystywany do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową
ERK	ang. <i>Extracellular signal regulated kinases</i> ; Kinazy regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>Fluorescence in situ hybridization</i> ; Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GemOx	Schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, oksaliplatynę
GGN	Górna granica normy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICC	ang. <i>International Consensus Classification</i>
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IGHV	ang. <i>Immunoglobulin heavy chain variable region genes</i> ; Części zmienne łańcuchów ciężkich immunoglobulin
IL-10	Interleukina 10
Ki-67	Białko będące markerem proliferacji komórkowej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	ang. <i>Lactate dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MAIC	ang. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji
MAPK	ang. <i>Mitogen activated protein kinase</i> ; Kinazy aktywowane mitogenami
MCL	ang. <i>Mantle cell lymphoma</i> ; Chłoniak z komórek płaszczka
MIPI/(MIPI-c)	ang. <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i> ; Międzynarodowy (rozszerzony o ekspresję Ki-67) wskaźnik rokowniczy stosowany do oceny ryzyka w chłoniaku z komórek płaszczka
MRI	Rezonans magnetyczny (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego)
MYC	Gen kodujący czynnik transkrypcyjny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
NF kappa B	ang. <i>Nuclear factor κB</i> ; Jądrowy czynnik transkrypcyjny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin lymphoma</i> ; Chłoniak nieziarniczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NMR	ang. <i>Nuclear magnetic resonance</i> ; Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
nnMCL	ang. <i>non-nodal MCL</i> ; Niewęzłowy chłoniak z komórek płaszczka
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
p27	Inhibitor cyklino-zależnych kinaz białkowych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
pc.	Powierzchni ciała
PD	ang. <i>Progressive disease</i> ; Progresja choroby
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PET-TK	Pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PLRG	ang. <i>Polish Lymphoma Research Group</i> ; Polska Grupa Badawcza Chłoniaków
PR	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
RB1	ang. <i>Retinoblastoma 1</i> ; Gen supresorowy
R-BAC	Schemat immunochemioterapii zawierający rytuksymab, bendamustynę, cytarabinę

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
R-BAC500	Schemat immunochemioterapii zawierający rytuksymab, bendamustynę, niską dawkę cytarabiny
R-CHOP	Schemat immunochemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, prednizon
R-CVP	Schemat immunochemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
R-DHAP	Schemat immunochemioterapii zawierający rytuksymab, deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
R-IVAC	Schemat terapii zawierający rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, cytarabinę
RK	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
SD	ang. <i>Stable disease</i> ; Stabilna choroba
SEER	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych
SITC	ang. <i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
SOX11	ang. <i>SRY-related high-mobility-group (HMG) box 11</i> ; Czynnik transkrypcyjny
Technologia (interwencja) wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TK	Tomografia komputerowa
TNF	ang. <i>Tumor necrosis factor</i> ; Czynnik martwicy nowotworów
TP53	Gen kodujący białko p53
VR-CAP	Schemat immunochemioterapii zawierający bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, prednizon
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®, tabletki powlekane [2]), stosowanego:

- w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*; MCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*; ASCT) - I linia terapii,
- w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka - II lub dalsza linia terapii.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane), stosowanego w skojarzeniu z BR w leczeniu I linii i w monoterapii w II i kolejnych liniach leczenia w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.12.FM „LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) - część IV. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)” [2].

PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka: wymagający leczenia I linii, ale niekwalifikujący się do ASCT oraz wymagający leczenia II lub kolejnej linii terapii [2],

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie akalabrutynibu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Calquence®) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu I linii oraz stosowanego w monoterapii w leczeniu II i kolejnych rzutów terapii, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [1];

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi:

- stosowanie bendamustyny i rytuksymabu w leczeniu I linii pacjentów niekwalifikujących się do ASCT,
- stosowanie ibrutynibu w monoterapii w leczeniu II i kolejnych linii terapii;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia, profilu bezpieczeństwa.

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*; NHL) wywodzi się z komórek B w strefie płaszczka węzła chłonnego. Charakteryzuje się opornością na leczenie oraz agresywnym i nawrotowym przebiegiem. W zdecydowanej większości przypadków jest nieuleczalny, a mediana całkowitego przeżycia pacjentów wynosi 3-5 lat. Choroba jest diagnozowana zwykle po 60. roku życia i częściej dotyczy mężczyzn (w stosunku 3:1) [3], [4], [5].

Podstawowa klasyfikacja pozwala wyróżnić 2 główne podtypy MCL:

- węzłowy (stanowiący 80-90% przypadków), w którym zajęte są węzły chłonne i który charakteryzuje się bardziej agresywnym przebiegiem,
- niewęzłowy (*non-nodal* MCL; nnMCL) - stanowiący 10-20% przypadków, zwykle bezobjawowy, przebiega z niewielką masą guza pod postacią zajęcia szpiku i krwi, czasami śledziony, ale bez istotnego powiększenia węzłów chłonnych; rokowanie w podtypie niewęzłowym jest korzystniejsze niż w klasycznym MCL [7], [8], [5].

Pod względem histologicznym, poza postacią klasyczną MCL wyróżnić można postać blastoidną lub pleomorficzną, które charakteryzują się gorszym rokowaniem [7], [8], [9].

Objawy, rokowanie i jakość życia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Objawy chłoniaka z komórek płaszczka obejmują powiększenie węzłów chłonnych (u 90% chorych występuje uogólniona limfadenopatia), powiększenie śledziony (u 50% chorych) oraz zajęcie szpiku i krwi obwodowej. U około 25-60% pacjentów występują nacieki w przewodzie pokarmowym w postaci polipów jelita. U znacznie mniejszego odsetka chorych następuje zajęcie pierścienia Waldeyera (w tym migdałka podniebiennego), wątroby, ślinianek przyusznych, skóry, płuc, piersi czy ośrodkowego układu nerwowego (najczęściej opon mózgowo-rdzeniowych) lub gałki ocznej i oczodołu [4], [5]. Pacjenci raportują gorączkę, nocne poty i utratę wagi. Anemia towarzysząca chorobie powoduje zmęczenie, a powiększenie węzłów chłonnych i/lub wątroby czy śledziony wywołuje bóle, uczucie ucisku lub wzdęcia [3].

Przebieg choroby zależy od stopnia zaawansowania chłoniaka w momencie rozpoznania (u większości chorych MCL rozpoznawany jest w III lub IV stopniu zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor/Lugano), podtypu chłoniaka (postać niewęzłowa charakteryzuje się lepszym rokowaniem od węzłowej, warianty blastoidny lub pleomorficzny należą do bardziej agresywnych postaci choroby) oraz innych czynników rokowniczych. W przypadku chłoniaka z komórek płaszczka okresy remisji po kolejnych liniach leczenia są coraz krótsze. Pacjenci z MCL mają jeden z najgorszych wskaźników 5-letniego przeżycia spośród wszystkich rodzajów chłoniaków nieziarniczych (65,9% vs 73,3%) [25]. **Wieloobjawowe obciążenie, agresywny przebieg choroby i niekorzystne rokowanie prowadzą do szybkiego pogorszenia jakości życia pacjentów.**

W przypadku jakości życia pacjentów chorych na chłoniaki bardzo dużą wagę przypisuje się tolerancji leczenia. U większości pacjentów z MCL choroba rozpoznawana jest w zaawansowanym stadium, wymagającym rozpoczęcia terapii. Proponowane schematy terapeutyczne mogą wiązać się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, szczególnie w populacji chorych w podeszłym wieku lub z gorszym stanem sprawności. W przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie MCL terapia ma charakter paliatywny i głównym jej celem jest zapewnienie pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia [57], **co podkreśla konieczność wdrażania najefektywniejszych i dobrze tolerowanych terapii już w pierwszej linii leczenia MCL.**

Epidemiologia chłoniaka z komórek płaszczka oraz obciążenie ekonomiczne choroba

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 5% wszystkich przypadków NHL w grupie dorosłych chorych. Dane epidemiologiczne z poszczególnych państw szacują zachorowalność na MCL w przybliżeniu 1 na 100 000 osób. Obserwowany jest związek pomiędzy zachorowalnością na chłoniaka z komórek płaszczka i takimi czynnikami jak płeć i wiek. W badaniach zachorowalność była od 2,5 do 4 razy wyższa u mężczyzn niż u kobiet i wynosiła 0,8-1,6 u mężczyzn, podczas gdy u kobiet wynosiła 0,2-0,6 [37]-[44]. Obserwowano również liniowy wzrost zapadalności na MCL wraz z wiekiem od 0,1 u osób w wieku <50 lat do 4,4 u osób w wieku ≥80 lat [42].

Dane dotyczące chorobowości chłoniaka z komórek płaszczka są ograniczone. W badaniu prowadzonym w Wielkiej Brytanii częstość występowania oszacowano na podstawie danych z lat 2004-2012 i przeżycia pacjentów, uzyskując wartości 1,8; 2,4 i 3,3 na 100 000 osób odpowiednio w okresie 3; 5 i 10 lat od rozpoznania [40]. W roku 2016 w Szwecji, chorobowość zdefiniowaną jako

liczba pacjentów nadal żyjących 31. grudnia każdego roku i u których zdiagnozowano MCL w 2, 5 lub 10 poprzedzających latach wynosiła odpowiednio 2,6; 5,6 i 8,1 na 100 000 osób [47].

W nielicznych badaniach dotyczących śmiertelności z powodu MCL, pięcioletnie przeżycie (surowe, netto, względne lub całkowite) wahało się od 35,6% (surowe, z lat 2002-2006) do 67% (stadium I choroby, 2005-2010) [37], [39], [41]. Wśród pacjentów z MCL w wieku 65 lat lub starszych śmiertelność w okresie 3 lat szacowana była na 31,4% (dane pochodzące z Kanady) [48], a w okresie 5 lat wynosiła 65,9% (dane pochodzące ze Stanów Zjednoczonych) [49].

Szacunkowe dane dotyczące epidemiologii chłoniaka z komórek płaszczka oceniają liczbę pacjentów z MCL w Polsce na 1000 osób, a liczbę osób kwalifikujących się do leczenia II lub kolejnych linii terapii na 400 osób [11].

Obowiązujące w Polsce regulacje - Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 16 grudnia 1999 roku [63], załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [64] definiują choroby rzadkie jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 osób. Biorąc pod uwagę przytoczone wyżej dane epidemiologiczne, chłoniak z komórek płaszczka **spełnia kryteria schorzenia rzadkiego. Rzadkie choroby mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych a osoby na nie chorujące powinny być uprawnione do takiej samej jakości i dostępności świadczeń jak inni pacjenci [65].**

Chłoniak z komórek płaszczka, pomimo rzadkiego występowania generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne jak i ekonomiczne, co wynika z diagnozy choroby w zaawansowanym stadium, konieczności leczenia większości pacjentów z rozpoznaniem MCL, agresywnego i nawrotowego charakteru choroby, coraz mniejszej skuteczności kolejnych linii terapii i wiążącej się z nimi toksyczności (szczególnie uciążliwej dla pacjentów w podeszłym wieku).

Metody leczenia I linii MCL u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych

W przypadku pacjentów z MCL, którzy nie mogą zostać poddani ASCT z powodu wieku, stanu czynnościowego organizmu czy chorób towarzyszących zalecana jest mniej agresywna terapia, uwzględniająca w indukcji schematy:

- BR (bendamustyna + rytuksymab),
- R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon),
- VR-CAP (bortezomib + rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + prednizon),
- R-BAC (rytuksymab + bendamustyna + cytarabina) [27].

W ramach terapii podtrzymującej, zalecane jest leczenie rytuksymabem przez kolejne dwa lata, mające na celu opóźnienie wznowy choroby [20].

Głównym ograniczeniem schematów immunochemioterapii stosowanych wobec pacjentów niekwalifikujących się do agresywnej terapii jest ich niepełna skuteczność; około 1/3 pacjentów z tej grupy doświadcza progresji choroby w okresie 2 lat (2-letni wskaźnik przeżycia wolnego od progresji - 67%) [21], a mediana przeżycia całkowitego waha się w zakresie od 40 do 69,6 miesięcy [22]; wskaźniki te pogarszają się wraz z wiekiem chorych. **Z tego powodu tak ważne jest, aby zapewnić chorym dostęp do najefektywniejszych opcji terapeutycznych już w pierwszej linii leczenia chłoniaka z komórek płaszczka.** Najnowsze wytyczne kliniczne NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) z roku 2025 do preferowanych schematów zalecanych w terapii I linii MCL u chorych niekwalifikujących się do agresywnej terapii włączają również schemat, w którym stosowany jest inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) - akalabrutynib stosowany w terapii skojarzonej z bendamustyną + rytuksymabem [51].

Metody leczenia nawracającego i opornego na leczenie MCL (II i kolejne linie terapii)

W leczeniu II i kolejnych linii terapii MCL rekomendowane są w pierwszej kolejności kowalencyjne inhibitory BTK (akalabrutynib, ibrutynib, zanubrutynib), które stały się przełomem w leczeniu opornego/nawrotowego MCL [29].

W leczeniu opornego/nawrotowego MCL stosowane są również:

- leki immunomodulujące, do których należy lenalidomid,
- temsirolimus,
- bortezomib,

jednak z uwagi na ich niższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie (od 22% w przypadku temsirolimusu do 40% w przypadku lenalidomidu względem około 70-80% dla inhibitorów BTK), są rzadziej stosowane w terapii [29].

Inne opcje leczenia nawracającego/ opornego na leczenie MCL zarezerwowane są dla pacjentów wcześniej leczonych kowalencyjnymi inhibitorami BTK i obejmują stosowanie niekowalencyjnych inhibitorów BTK i terapię limfocytami T (CAR-T) [30].

Niezaspokojone potrzeby pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Chłoniak z komórek płaszczka cechuje się agresywnym przebiegiem, a dostępne opcje terapeutyczne są ograniczone u pacjentów, którzy nie klasyfikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych [13]. **Stosowane w tej grupie schematy immunochemioterapii są mniej agresywne, co sprawia, że nawrót choroby jest powszechny [71]. W związku z tym tak ważne jest zapewnienie jak najskuteczniejszego leczenia już w pierwszej linii terapii MCL u pacjentów, u których przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych jest przeciwwskazane.** Akalabrutynib jest jedynym lekiem z grupy inhibitorów BTK, który zarejestrowany jest w I linii leczenia MCL u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT, a jego włączenie do terapii I linii chłoniaka z komórek płaszczka w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest już rekomendowane w najnowszych amerykańskich wytycznych praktyki klinicznej (NCCN) [51]. Ponieważ po nawrocie choroby wyniki leczenia pacjentów znacząco się pogarszają, a wielu chorych może nie mieć okazji otrzymać leczenia II linii z powodu wysokiej śmiertelności, **istnieje niezaspokojona potrzeba stosowania wysoce skutecznych terapii już w pierwszej linii leczenia chłoniaka z komórek płaszczka.**

Zgodnie z opiniami ekspertów, główne obciążenia dla pacjentów z MCL wynikają z działań niepożądanych stosowanych terapii [71]. Uwzględniając zwykle podeszły wiek pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, nadmierna toksyczność terapii może ograniczać dostępność opcji terapeutycznych. Na chwilę obecną, jedynym inhibitorem BTK refundowanym w Polsce w II lub kolejnych liniach terapii MCL jest ibrutynib [66]. W przypadku nietolerancji leczenia ibrutynibem lub obecności przeciwwskazań do jego stosowania pacjenci są pozbawieni możliwości stosowania inhibitora BTK, a więc preferowanej przez wszystkie światowe wytyczne praktyki klinicznej opcji terapeutycznej wobec nawracającego lub opornego na leczenie MCL [51], [52], [53]. **W związku z powyższym istnieje również wysoce niezaspokojona potrzeba rozszerzenia dostępu do różnych inhibitorów BTK refundowanych w leczeniu nawracającego/ opornego na leczenie MCL.**

Interwencja wnioskowana

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®): w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK [1].

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyty B (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. W chłoniaku z komórek płaszczka deregulacja cyklu komórkowego prowadzi do aktywacji szlaku sygnałowego BCR, powodując niepożądaną proliferację komórek B. 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. Przerywając przekazywanie sygnału z receptora limfocytu B hamują kaskadę sygnałową prowadzącą do niepożądanego proliferacji komórek B [1], [28].

Akalabrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) drugiej generacji. **W porównaniu z inhibitorami BTK pierwszej generacji (jak np. ibrutynib), akalabrutynib charakteryzuje się korzystniejszym profilem farmakokinetycznym, ma mniej interakcji z innymi lekami, co ułatwia jego stosowanie u pacjentów przyjmujących wiele leków jednocześnie, charakteryzuje się szybkim wchłanianiem doustnym i krótkim okresem półtrwania w osoczu, co umożliwia dawkowanie dwa razy dziennie i co pozwala na ciągłe hamowanie BTK bez kumulacji leku w organizmie. Jest dodatkowo bardziej selektywny od inhibitorów BTK pierwszej generacji (np. ibrutynib) – głównie hamuje działanie BTK, wywołując mniej działań niepożądanych związanych z działaniem na inne kinazy tyrozynowe (np. na TEC, EGFR, ITK). Korzystniejszy profil farmakokinetyczny oraz wyższa selektywność przekłada się na korzystniejszy profil bezpieczeństwa, wykazując niższe wskaźniki kardiotoxyczności, krwawień i biegunk w porównaniu z inhibitorami BTK pierwszej generacji.** Tym samym akalabrutynib stanowi również bezpieczniejszą opcję dla pacjentów z chorobami współistniejącymi (np. z podwyższonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych).

Głównym badaniem klinicznym, w którym oceniano efektywność stosowania akalabrutynibu w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczki, którzy nie kwalifikują się do ASCT jest badanie III fazy o akronimie **ECHO, stanowiące podstawę rejestracji akalabrutynibu we wnioskowanym wskazaniu** [1], [76].

W badaniu ECHO wykazano, że stosowanie akalabrutynibu w terapii skojarzonej z bendamustyną i rytuksymabem w I linii leczenia MCL u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT wiąże się z [1], [76]:

- **wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu i redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 27%;**
- **zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (o 24%).**

Wyniki z zakresu tolerancji leczenia w analizowanej populacji wskazują, że dodanie do schematu BR akalabrutynibu w I linii terapii MCL nie spowodowało znaczącego pogorszenia profilu bezpieczeństwa terapii [76].

Głównym badaniem klinicznym, w którym oceniano efektywność stosowania akalabrutynibu w monoterapii w II lub kolejnych liniach leczenia w populacji dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczki, jest badanie III fazy o akronimie **ACE-LY-004, stanowiące podstawę rejestracji akalabrutynibu we wnioskowanym wskazaniu** [1], [77].

W badaniu ACE-LY-004 wykazano, że stosowanie akalabrutynibu w monoterapii w II lub dalszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z nawracającym/ opornym na leczenie MCL [1], [77] wiąże się **wysokim odsetkiem długotrwałej odpowiedzi na leczenie. W okresie obserwacji wynoszącym 15,2 miesiąca, 12-miesięczne wskaźniki czasu trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego wynosiły odpowiednio: 72%, 67% i 87%.** Zastosowana terapia wiązała się korzystnym profilem bezpieczeństwa [77].

Wybór komparatora dla akalabrutynibu w rozpatrywanym wskazaniu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej, za odpowiednie komparatory do porównania z produktem leczniczym Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane), stosowanym w:

- skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu I linii chłoniaka z komórek płaszczki u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych wybrano stosowanie bendamustyny i rytuksymabu,
- monoterapii w leczeniu II lub kolejnych linii terapii chłoniaka z komórek płaszczki wybrano stosowanie ibrutynibu w monoterapii.

Rekomendacje finansowe dla akalabrutynibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka

Akalabrutynib (stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w I linii leczenia

Na chwilę obecną (maj 2025) dwie Agencje (CADTH [90] i NICE [93]) prowadzą ocenę zasadności finansowania akalabrutynibu w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych (spodziewana data wydania decyzji: sierpień-wrzesień 2025). Francuska HAS odmówiła udzielenia zgody na wcześniejszy dostęp dla akalabrutynibu w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z MCL niekwalifikujących się do ASCT [107]. Pozostałe Agencje nie prowadziły dotychczas oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w leczeniu I linii chłoniaka z komórek płaszczka.

Akalabrutynib (stosowany w monoterapii) w leczeniu II lub kolejnych linii leczenia

Kanadyjska CDA-AMC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania akalabrutynibu w leczeniu nawracającego (co najmniej jedna wcześniejsza linia terapii) lub opornego na leczenie MCL u pacjentów ze stanem sprawności 0-1 w skali WHO [103]. Ocena akalabrutynibu stosowanego w leczeniu II lub kolejnych linii terapii prowadzona jest obecnie przez brytyjską NICE [94]. Pozostałe Agencje nie prowadziły dotychczas oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w leczeniu II lub kolejnych linii terapii chłoniaka z komórek płaszczka.

Chłoniak z komórek płaszczka jest nawracającym, agresywnym i w zdecydowanej większości przypadków nieuleczalnym nowotworem, w którym każda kolejna linia leczenia wiąże się z coraz krótszymi okresami remisji. Pacjenci, niekwalifikujący się w I linii leczenia do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (szacunkowo około 80% chorych), leczeni są mniej agresywnymi schematami immunochemioterapii, w przypadku których nawrót jest powszechny. Z tego powodu istnieje niezaspokojona potrzeba wdrażania terapii, które zapewniają korzyści kliniczne na jak najwcześniejszym etapie leczenia. Wprowadzenie do leczenia I linii akalabrutynibu wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu i redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 27% w grupie chorych z MCL, którzy nie kwalifikowali się do ASCT.

Pacjenci z nawracającym/ opornym na leczenie MCL, w pierwszej kolejności powinni otrzymywać terapię inhibitorem BTK, która jest rekomendowana przez wszystkie światowe wytyczne praktyki klinicznej. Na chwilę obecną pacjenci w Polsce mają dostęp tylko do jednego leku z grupy inhibitorów BTK (ibrutynibu), a w przypadku jego nietolerancji/ przeciwwskazań do stosowania pozbawieni są dostępu do terapii, stanowiącej przełom w leczeniu II i kolejnych linii terapii MCL. Z tego powodu istnieje niezaspokojona potrzeba rozszerzenia dostępu do zarejestrowanych w leczeniu nawracającego/ opornego na leczenie MCL inhibitorów BTK. Należy podkreślić, że z uwagi na wyższą selektywność akalabrutynibu, jego profil bezpieczeństwa jest korzystniejszy od ibrutynibu, co jest kluczowe dla pacjentów w dalszych liniach leczenia MCL, w których jakość życia ulega pogorszeniu.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność akalabrutynibu wśród pacjentów z nieleczonym wcześniej chłoniakiem z komórek płaszczka, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do stosowania inhibitora BTK. Udostępnienie akalabrutynibu wśród tych chorych zapewni wykorzystanie inhibitora BTK szerszemu gronu pacjentów niż ma to miejsce obecnie (dostępne tylko w kolejnych liniach leczenia), co powinno przełożyć się na ogólną poprawę wyników leczenia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®, tabletki powlekane [2]) stosowanego:

- w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*; MCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*; ASCT) - I linia terapii,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu - II lub kolejna linia terapii.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane), stosowanego w skojarzeniu z BR w leczeniu I linii i w monoterapii w II i kolejnej linii leczenia w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.12.FM „LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) - część IV. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)” [2].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków działań analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania akalabrutynibu w skojarzeniu z BR w leczeniu I linii i w monoterapii w II i kolejnej linii leczenia, w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence® (tabletki powlekane).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Calquence®, akalabrutynib w postaci tabletek powlekanych) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm działania i efekty działania leku),

- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących akalabrutynibu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Calquence® (akalabrutynib), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jest zarejestrowany we wskazaniu stanowiącym przedmiot niniejszego wniosku, tj.:

- w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) - I linia terapii,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK - II lub kolejna linia terapii [1].

Akalabrutynib jest również zarejestrowany w leczeniu I oraz w kolejnych liniach terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w przypadku nawrotu lub oporności (szczegóły znajdują się w rozdziale 9.1)[1]. Podstawowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia akalabrutynibem (Calquence®) w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę zmodyfikowanego programu lekowego B.12.FM „LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) - część IV. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)” [2], zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia do zmodyfikowanego programu lekowego B.12.FM, z uwzględnieniem rozpatrywanego wskazania dla akalabrutynibu – część IV dotycząca chłoniaka z komórek płaszczka [2].

Proponowane rozszerzone kryteria włączenia/wykluczenia dla akalabrutynibu, w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.12.FM w części IV - LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)
W ramach części IV. programu lekowego w niżej wskazanych liniach leczenia chorym na chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) udostępnia się terapie: 1) w I. linii leczenia: a) pacjentom niekwalifikującym się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych: - akalabrutynib w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksumabem 2) w II i kolejnych liniach leczenia: a) akalabrutynib w monoterapii, b) ibrutynib w monoterapii. zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii. <i>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</i> a) potwierdzone rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka; b) wiek 18 lat i powyżej; c) stan sprawności według ECOG 0-2; d) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; e) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; f) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; g) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; h) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;

Proponowane rozszerzone kryteria włączenia/wykluczenia dla akalabrutynibu, w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.12.FM w części IV - LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)

- i) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- j) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

1.2. Kryteria kwalifikacji I linii leczenia

1.2.1. akalabrutynib w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

- a. brak wcześniejszego leczenia chłoniaka z komórek płaszczka

1.3. kryteria kwalifikacji do II i kolejnych linii leczenia

1.3.1. akalabrutynib w monoterapii

- a. nawrót, progresja lub oporność na wcześniejsze leczenie;
- b. zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;

1.3.2. ibrutynib w monoterapii

- a) nawrót, progresja lub oporność na wcześniejsze leczenie;
- b) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni akalabrutynibem w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem lub akalabrutynibem w monoterapii lub ibrutynibem w monoterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:

- 1) akalabrutynib w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem – akalabrutynib stosuje się do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych, z kolei maksymalny czas trwania leczenia bendamustyną trwa 6 cykli; maksymalny czas trwania leczenia rytuksymabem trwa 6 cykli przy czym pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, po pierwszych 6 cyklach mogą otrzymać leczenie podtrzymujące rytuksymabem, a maksymalny czas leczenia podtrzymującego to 12 dodatkowych dawek, maksymalnie do 30 cyklu.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 5) ciąża lub karmienie piersią;
- 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

4. Dawkowanie

1.1. Akalabrutynib w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Zalecana dawka akalabrutynibu wynosi 100 mg podawana dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).

Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.

Podawanie Akalabrutynibu należy rozpocząć od 1. dnia 1. cyklu (cykl trwa 28 dni) i kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Bendamustynę należy podawać w dawce 90 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu każdego cyklu, łącznie przez 6 cykli.

Rytuksymab należy podawać w dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu, łącznie przez 6 cykli. Pacjenci, u których wystąpiła częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie, po pierwszych 6 cyklach, mogą otrzymać leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu co drugiego cyklu przez maksymalnie 12 dodatkowych dawek, począwszy od cyklu 8. i maksymalnie do cyklu 30.

1.2. Akalabrutynib w monoterapii

Zalecana dawka akalabrutynibu wynosi 100 mg podawana dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).

Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.

1.3. Ibrutynib w monoterapii

Zalecana dawka ibrutynibu wynosi 560 mg podawana doustnie 1 raz na dobę.

2. Modyfikacja dawkowania

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

ECOG - skala sprawności według ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; MCL - chłoniak z komórek płaszczka, pc – powierzchni ciała.

Wnioskowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu:

- **wcześniej nieleczonych, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych - I linia leczenia,**
- **u których nastąpił nawrót, progresja lub oporność na wcześniejsze leczenie i u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię terapii - II lub kolejne linie leczenia,**

co oznacza, że wnioskowane wskazanie dla akalabrutynibu [2] jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem odnoszącym się do chłoniaka z komórek płaszczu [1].

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Chłoniak z komórek płaszczu (MCL) jest rzadkim podtypem chłoniaka należącym do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*; NHL), który wywodzi się z komórek B w strefie płaszczu węzła chłonnego. Stanowi on od 3-10% chłoniaków nieziarniczych. Charakteryzuje się opornością na terapię oraz agresywnym i nawrotowym przebiegiem, a okresy remisji po coraz mniej skutecznych liniach leczenia są coraz krótsze. Na chwilę obecną ten typ chłoniaka jest praktycznie nieuleczalny, a mediana całkowitego przeżycia pacjentów wynosi 3-5 lat. Chłoniak z komórek płaszczu występuje częściej u mężczyzn (w stosunku 3:1) a choroba rozpoczyna się zwykle w 6.-7. dekadzie życia [3], [4], [5].

Nazwa chłoniaka z komórek płaszczu pochodzi od obserwowanego w tym typie nowotworu pierwotnego zajęcia przez komórki nowotworowe strefy płaszczu otaczającego ośrodki rozmnażania grudek chłonnych [4]. Chłoniak zbudowany jest z monomorficznych małych lub średnich komórek limfoidalnych z nieregularnym obrysem jądra komórkowego i charakterystycznym fenotypem [13].

Najnowsza klasyfikacja ICC (ang. *International Consensus Classification*) /WHO (ang. *World Health Organization*) dzieli MCL na dwa główne podtypy:

- węzłowy (stanowiący 80-90% przypadków), w którym zajęte są węzły chłonne, charakteryzujący się brakiem mutacji w częściach zmiennych łańcuchów ciężkich immunoglobulin (ang. *immunoglobulin heavy chain variable region genes*; IGHV), nadekspresją czynnika transkrypcyjnego SOX11 [ang. *SRY-related high-mobility-group (HMG) box 11*] i ogólnie bardziej agresywnym przebiegiem,
- niewęzłowy (*non-nodal* MCL; nnMCL) - stanowiący 10-20% przypadków, zwykle bezobjawowy, przebiega z niewielką masą guza pod postacią zajęcia szpiku i krwi, czasami śledziony, ale bez istotnego powiększenia węzłów chłonnych; w tym podtypie komórki chłoniakowe przypominają przewlekłą białaczkę limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*; CLL), często nie wykazują ekspresji CD5, są SOX11-ujemne, wykazują zmutowany gen *IGHV* i małą aktywność proliferacyjną

Ki-67; rokowanie w podtypie niewęzłowym jest korzystniejsze niż w klasycznym MCL - mediana przeżycia wynosi 6,5 roku, jednak choroba może ulec progresji do postaci agresywnej [7], [8], [5].

Pod względem histologicznym, poza postacią klasyczną MCL wyróżnić można postać blastoidną lub pleomorficzną, które charakteryzują się gorszym rokowaniem [7], [8], [9].

Dla rozpoznania chłoniaka z komórek płaszczu kluczowe jest wykazanie obecności cykliny D1 [efekt translokacji (11,14)(q13;q32) między genami *IGH* i *CCND1*]. Pomimo iż w ponad 95% przypadków MCL obecna jest ekspresja cykliny D1 (cyklino-D1 pozytywny MCL), u niektórych pacjentów z morfologią, fenotypem i ekspresją SOX11 taką samą jak w klasycznym MCL, brak jest rearanżacji w *CCND1* (gen cykliny D1) ale występują (czasami ukryte) translokacje *CCND2* (gen cykliny D2) lub *CCND3* (gen cykliny D3), które wymagają zakwalifikowania tych przypadków do MCL. Ten podtyp klasyfikowany jest jako cyklino-D1 negatywny MCL [7], [9].

Wyróżniany jest również rzadki nowotwór z komórek płaszczu *in situ*, który oznacza obecność klonalnych komórek z nadekspresją cykliny D1 wyłącznie w strefie płaszczu w odczynowym węźle chłonnym. Pomimo iż przebieg tego typu chłoniaka jest łagodny, może ulec progresji do klasycznego MCL [7], [9].

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10), klasyfikuje chłoniaka z komórek płaszczu pod kodem C83.1 [10]. Pacjenci z MCL są jednak w Polsce klasyfikowani również według kodów C85.7 - inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego (82% pacjentów z MCL klasyfikowane jest pod tym kodem) [11] oraz C83.8 - inne postacie chłoniaka nieziarniczego [10]. W dedykowanej chorobom rzadkim bazie Orphanet, chłoniak z komórek płaszczu ma przypisany kod ORPHA 52416 [12].

2.2. CZYNNIKI RYZYKA, ETIOLOGIA I PATOGENEZA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA

Chłoniak z komórek płaszczu jest chorobą rzadką, co utrudnia wnioskowanie dotyczące czynników ryzyka choroby. Potwierdzono związek pomiędzy rodzinną historią nowotworów hematologicznych, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia MCL. Jako czynniki ryzyka o umiarkowanym związku z ryzykiem wystąpienia MCL wymieniane są:

- zakażenie *Borrelia burgdorferi*, będące przyczyną boreliozy,
- atopia/allergia,
- narażenie na pestycydy i rozpuszczalniki,
- zmienność genetyczna w genach IL-10 (interleukiny 10) i czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*, TNF).

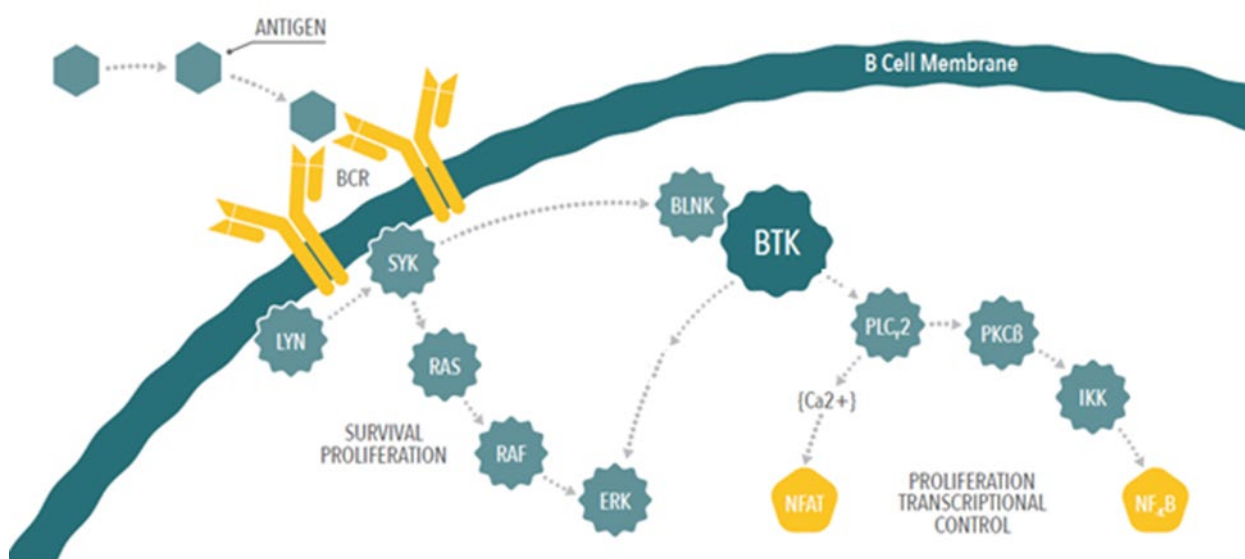
Należy podkreślić, że związek powyższych czynników z wystąpieniem chłoniaka z komórek płaszczka nie został jednoznacznie potwierdzony [14].

Jako główny czynnik onkogenny w patogenezie choroby uznawana jest translokacja pomiędzy genami *IGH* i *CCND1*. Translokacja protoonkogenu *CCND1* z chromosomu 11q13 w rejon kodujący *IGHV* na 14q32 prowadzi do ciągłej produkcji cykliny D1. Prowadzi to do rozregulowania cyklu komórkowego w fazie G1-S, ekspresja cykliny D1 promuje przejście komórki do fazy S cyklu komórkowego. Cyklina D1 wiążąc się z kinazami zależnymi od cyklin CDK4 i CDK6 powoduje fosforylację kompleksu *retinoblastoma* 1 (RB1) i tym samym hamuje jego supresorową rolę, promując przejście komórki do fazy S cyklu komórkowego. Zakłócenie kontroli nad późną fazą G1 i przejście z fazy G1 do S wynika również ze zmniejszenia aktywności p27 [4]. W rzadkich przypadkach MCL, w których nie występuje ekspresja cykliny D1, stwierdzana jest wysoka ekspresja cyklin D2 i D3 [13].

Pomimo iż kluczową rolę w patogenezie chłoniaka z komórek płaszczka stanowi ekspresja cykliny D1, wykazano dużą liczbę wtórnych zmian genetycznych i powtarzających się mutacji, które warunkują wystąpienie choroby. Należą do nich geny zaangażowane w regulację cyklu komórkowego, mechanizmy naprawcze komórki i warunkujące jej przeżycie/apoptozę (m. in. *ATM*, *CDKN2A*, *TP53*, *MYC*, *SYK*, *BCL2*, *RB1*). Pośród powyższych genów, mutacje w genie *ATM* (ang. *ataxia-telangiectasia mutant*) są najczęściej rozpoznawane w nowodiagnozowanym MCL. Zaburzenia cyklu komórkowego doprowadzają do powstania wtórnych zaburzeń cytogenetycznych warunkujących oporność na immunochemioterapię [9].

W ponad 90% przypadków MCL nadekspresji ulega czynnik transkrypcyjny SOX11, który nie wykazuje ekspresji w niewęzłowym podtypie MCL [9].

Również konstytutywna aktywacja receptora komórek B (ang. *B-cell receptor*, BCR) i jego liczne szlaki sygnałowe odgrywają istotną rolę w rozwoju choroby [9]. BCR jest zlokalizowany na powierzchni komórek B, gdzie jest odpowiedzialny za rozpoznawanie antygenów. W normalnych warunkach wiązanie antygenów z BCR aktywuje kaskadę zdarzeń prowadzących do proliferacji komórek B, produkcji przeciwciał i eliminacji patogenów. Kinaza tyrozynowa Brutona (BTK) jest kluczowym elementem szlaku sygnałowego w komórkach B, a fosforylacja tego enzymu prowadzi do aktywacji szlaków koniecznych do proliferacji komórek B, przemieszczania się, chemotaksji i adhezji [31]. W MCL deregulacja cyklu komórkowego prowadzi do aktywacji szlaku sygnałowego BCR, powodując niepożądaną proliferację komórek B [32].



Rysunek 1. Rola BTK w kaskadzie sygnałowej BCR i proliferacji komórek B (zaadaptowane z ref. [31]).

BCR - receptor komórek B; BTK - inhibitor kinazy tyrozynowej; ERK - kinazy regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym; IKK - inhibitor kinazy kappa B, PKC β - kinaza białkowa C β ; PLC γ 2 - fosfolipaza γ 2.

2.3. OBJAWY I PRZEBIEG CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA

Chłoniak z komórek płaszczu rozpoznawany jest zwykle w okresie uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych (u 90% chorych występuje uogólniona limfadenopatia), powiększenia śledziony oraz zajęcia szpiku i krwi obwodowej (obraz białaczkowy z leukocytozą i pancytopenią). U większości chorych w chwili rozpoznania stwierdza się III lub IV stopień zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor/Lugano, a u 80% umiejscowienia pozawęzłowe (głównie zajęcie szpiku). U około 25-60% pacjentów występują nacieki w przewodzie pokarmowym w postaci polipów jelita, a u około 50% chorych rozpoznawane jest zajęcie śledziony. U znacznie mniejszego odsetka chorych następuje zajęcie pierścienia Waldeyera (w tym migdałka podniebiennego), wątroby, ślinianek przyusznych, skóry, płuc, piersi czy ośrodkowego układu nerwowego (najczęściej opon mózgowo-rdzeniowych) lub gałki ocznej i oczodołu [4], [5]. U znaczącego odsetka chorych występują zmiany o charakterze masywnym (*bulk*), a objawy systemowe choć raportowane są u około 28-50% pacjentów są zwykle mało nasilone [3], [6].

Do objawów raportowanych w przebiegu chłoniaka z komórek płaszczu należy gorączka, nocne poty i utrata wagi. Anemia towarzysząca chorobie powoduje zmęczenie, a powiększenie węzłów chłonnych i/lub wątroby czy śledziony wywołuje bóle, uczucie ucisku lub wzdęcia [3].

Dalszy przebieg choroby zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, podtypu chłoniaka (postać niewęzłowa charakteryzuje się lepszym rokowaniem od węzłowej, warianty blastoidny lub pleomorficzny należą do bardziej agresywnych postaci choroby) oraz innych czynników rokowniczych, opisanych w rozdziale 2.4. Chłoniak z komórek płaszczu charakteryzuje się wysoką agresywnością i nawrotowym charakterem. Okresy remisji po kolejnych liniach leczenia są coraz krótsze, a mediana przeżycia pacjentów mieści się w przedziale 3-5 lat. Pacjenci z MCL mają jeden z najgorszych wskaźników 5-letniego przeżycia spośród wszystkich rodzajów chłoniaków nieziarniczych (65,9% vs 73,3%) [25].

Standardem leczenia pacjentów z MCL w dobrym stanie sprawności jest zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii z następowym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Jednak szacuje się, że ze względu na wiek, stan sprawności i choroby współtowarzyszące, około 80% pacjentów nie kwalifikuje się do tej terapii [24]. Ta grupa chorych leczona jest z zastosowaniem mniej agresywnych schematów immunochemioterapii i bez ASCT, co wiąże się wyższym ryzykiem nawrotu. W grupie młodszych chorych będących kandydatami do ASCT raportowano czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS) w zakresie od 53 do 152 miesięcy, podczas gdy u pacjentów w podeszłym wieku nie kwalifikujących się do przeszczepu komórek

macierzystych OS mieściło się w zakresie 40-67 miesięcy [22]. Po nawrocie choroby wyniki leczenia pacjentów znacząco się pogarszają, a okresy remisji po kolejnych liniach leczenia są coraz krótsze [26].

2.4. DIAGNOSTYKA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA I ROKOWANIE W PRZEBIEGU CHOROBY

W ramach badania wstępnego pacjenci oceniani są pod kątem objawów B (gorączka powyżej 38°C, obfite nocne poty, utrata masy ciała o ponad 10% w sześciu poprzedzających miesiącach), hepatosplenomegalii i limfadenopatii, w tym zajęcia pierścienia Waldeyera oraz pod kątem objawów neurologicznych i żołądkowo-jelitowych. Ocena obejmuje również stan sprawności w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*). Badania krwi obejmują morfologię z badaniem cytologicznym, badania biochemiczne, w tym stężenie moczanów i dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*; LDH) [53].

W dalszej kolejności wykonywana jest u pacjentów biopsja szpiku oraz tomografia komputerowa (z kontrastem) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Może być również przeprowadzona pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową, szczególnie przydatna do potwierdzenia stopnia ograniczonego (I-II) choroby przed planowaną radioterapią. W przypadku wskazań klinicznych wykonywane są dodatkowo: cytometria przepływowa krwi obwodowej i szpiku, endoscopia przewodu pokarmowego, badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego [5].

Rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczu wymaga połączenia metod histologicznych, immunohistochemicznych, cytometrii przepływowej i badań genetycznych. Rozpoznanie MCL opiera się na wynikach badania histologicznego węzła chłonnego, w którym stwierdza się całkowite zatarcie budowy poprzez rozlany, rzadziej guzkowy naciek monomorficznych komórek B małej i średniej wielkości, z nieregularnym, często wpuklonym jądrem i charakterystycznym fenotypem. Komórki MCL z reguły wykazują ekspresję CD5 oraz brak ekspresji CD23. Cytometria przepływowa wykonywana jest w celu wykazania zajęcia szpiku kostnego. W przypadku chłoniaka z komórek płaszczu obecna jest zwiększona ekspresja cykliny D1. W przypadkach z profilem immunofenotypowym ujemnym pod względem cykliny D1 w badaniu immunohistochemicznym, pomocne może być również przeprowadzenie fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization*; FISH) w celu wykrycia translokacji t(11;14). W rozpoznaniu przypadków bez t(11;14) pomocna bywa ekspresja czynnika transkrypcyjnego SOX11. Większość z tych przypadków wykazuje rearanżację genów *CCND2* lub *CCND3* i odpowiednio nadekspresję cykliny D2 lub D3 [4], [5], [53]. Konieczne jest również rozpoznanie wariantów choroby o gorszym rokowaniu - postaci blastoidnej lub pleomorficznej. Wobec chorych kwalifikujących się do przeszczepu, zalecana jest ocena mutacji *TP53* w celu identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka, dla których lepszą opcją terapeutyczną jest allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (allo-SCT) [52].

Ocena zaawansowania choroby

Stopień zaawansowania chłoniaka z komórek płaszczu ocenia się na podstawie klasyfikacji Lugano (będącej zmodyfikowaną klasyfikacją z Ann Arbor) przedstawionej w poniższej tabeli.

Tabela 2. Klasyfikacja Lugano chłoniaków ziarniczych i nieziarniczych [15].

Stadium	Zajęty obszar
I (I_E)	Jeden węzeł chłonny lub pojedyncza zmiana pozawęzłowa (I _E)
II (II_E)	Dwa lub więcej węzłów chłonnych lub zlokalizowane zmiany pozawęzłowe (II _E) po tej samej stronie przepony
III	Węzły chłonne lub struktury limfatyczne (np. grasicą, pierścień Waldeyera) po obydwu stronach przepony
IV	Rozproszone lub rozsiane zajęcie narządów limfatycznych

Poniżej przedstawiono badania przeprowadzane przy kwalifikacji pacjentów do zmodyfikowanego programu lekowego B.12.FM „LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) - część IV. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)”:

- morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),
- ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej - eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT, bilirubina całkowita),
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
- stężenie albumin i czas protrombinowy,
- badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza,
- badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HbcAb badanie HBV-DNA,
- badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA,
- test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) [2].

Diagnostyka różnicowa

Zwiększona ekspresja cykliny D1 charakteryzująca większość przypadków chłoniaka z komórek płaszczu nie jest swoista dla chłoniaka z komórek płaszczu i może wystąpić również w przewlekłej białaczce szpikowej, białaczce włochatokomórkowej, chłoniaku rozlanym z dużych komórek B i szpiczaku. W przypadku diagnostyki różnicowej z przewlekłą białaczką szpikową wskazana jest analiza CD200 z wykorzystaniem cytometrii przepływowej i immunohistochemiczna ocena SOX11 [5], [52].

2.5. ROKOWANIE W CHŁONIAKU Z KOMÓREK PŁASZCZA

W przypadku chłoniaka z komórek płaszczka rokowanie jest niekorzystne. MCL łączy w sobie dwie niekorzystne cechy chłoniaków nieziarniczych (NHL) - nieuleczalność oraz obserwowany w większości przypadków szybki wzrost będący dominującym objawem chłoniaków agresywnych [4]. Wśród pacjentów z MCL należących do grupy wysokiego ryzyka pięcioletni wskaźnik przeżycia wynosi około 20% [17].

Na podstawie klinicznych czynników ryzyka opracowano międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*; MIPI), który jest najczęściej stosowanym czynnikiem prognostycznym w chłoniaku z komórek płaszczka. Na podstawie takich czynników jak:

- wiek,
- poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
- poziom białych krwinek,
- stan zdrowia ECOG,

pacjenci z MCL klasyfikowani są do jednej z trzech grup ryzyka [17]. Obecnie wskaźnik jest rozszerzony o odsetek komórek wykazujących ekspresję Ki-67 (MIPI-c), a obliczenie wskaźnika MIPI-c możliwe jest z zastosowaniem kalkulatora *online* [19].

Tabela 3. Stratyfikacja ryzyka w chłoniaku z komórek płaszczka na podstawie wskaźnika MIPI and MIPI-c [17], [18].

Punkty	Wiek	ECOG	LDH (GGN)	WBC
0	<50	0-1	<0,67	<6700
1	50-59	-	0,67-0,99	6700-9999
2	60-69	2-4	1-1,49	10 000-14 999
3	≥70	-	≥1,5	≥15 000
Ryzyko MIPI*		Punkty	~mediana przeżycia	~5-letnie przeżycie
Niskie		0-3	6 lat	60%
Umiarkowane		4-5	4 lata	40%
Wysokie		6-11	2 lata	20%
Ryzyko MIPI (waga w MIPI-c)		Ki-67 indeks (waga w MIPI-c)		Ryzyko MIPI-c (suma wag)
Niskie (0)		<30% (0)		Niskie (0)
Niskie (0)		≥30% (1)		Niskie do umiarkowanego (1)
Umiarkowane (1)		<30% (0)		Niskie do umiarkowanego (1)
Umiarkowane (1)		≥30% (1)		Umiarkowane do wysokiego (2)
Wysokie (2)		<30% (0)		Umiarkowane do wysokiego (2)
Wysokie (2)		≥30% (1)		Wysokie (3)

*dla każdego czynnika prognostycznego przyznawano od 0 do 3 punktów, maksymalna liczba punktów wynosiła 11. Pacjenci otrzymywali 2 punkty w ocenie stanu sprawności ECOG, jeżeli byli niezdolni do pracy/obłożnie chorzy. LDH ważono zgodnie z wartością GGN. Dla GGN LDH równej 240U/L limity wynosiły 180, 240 i 360U/L odpowiednio dla grup niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka. GGN – górna granica normy; LDH – dehydrogenaza mleczanowa, WBC – białe krwinki.

Oznaczenie indeksu proliferacyjnego Ki-67 wykonywane jest w preparatach z węgla chłonnego lub nacieków narządowych. Wysoka aktywność proliferacyjna (>30%) wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem. Dla rokowania niekorzystne znaczenie ma również brak mutacji łańcucha ciężkiego immunoglobulin, ekspresja SOX11 i wykazanie mutacji *TP53* [20].

Typ blastoidny i pleomorficzny są związane z gorszym rokowaniem. Najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym warunkującym słabą odpowiedź na immunochemioterapię, wczesną progresję choroby i krótkie przeżycie są mutacje *TP53* [52].

Podsumowując, powyższe dane wskazują, że pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka mają niekorzystne wskaźniki przeżycia. W związku z powyższym kluczowe jest poszukiwanie i wdrażanie terapii poprawiających rokowanie w tej populacji.

2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z CHŁONIAKIEM Z KOMÓREK PŁASZCZA

W opinii przedstawicielki organizacji reprezentującej pacjentów, pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka doświadczają różnych objawów o zróżnicowanym nasileniu, w zależności od masy i lokalizacji guza. W przypadku umiejscowienia choroby w obrębie jamy brzusznej chorzy odczuwają silny ból i dyskomfort oraz niemożliwość przyjmowania pokarmów i spadek masy ciała. W przypadku umiejscowienia guza w śródpiersiu główne objawy dotyczą problemów z oddychaniem, duszności, pojawienia się płynu w opłucnej, przez co chorzy odczuwają silny ból i dyskomfort [11].

Na podstawie ankiety przeprowadzonej w roku 2025 głównie w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych wśród 102 pacjentów z MCL, z których 37% było w wieku 65-74 lat, a 25% w wieku 75-84 lat wykazano, że do najbardziej nasilonych objawów choroby w momencie diagnozy należały: zmęczenie/brak energii (u 34% chorych), powiększenie węzłów chłonnych (u 27% ankietowanych), nocne poty (u 22% uczestników), niestrawność, ból brzucha lub wzdęcia (u 20% chorych) i utrata masy ciała (u 19% pacjentów) [90].

Ponieważ u większości pacjentów choroba jest w III lub IV stadium zaawansowania w momencie rozpoznania, chorych pytano również o ocenę aspektów psychospołecznych jakich doświadczali, gdy zdiagnozowano u nich MCL. Spośród ankietowanych 69% doświadczyło niepokoju, 68% stresu związanego z diagnozą, 61% obawiało się progresji choroby, a 39% doświadczyło trudności ze snem. Pacjenci zgłaszali też wyzwania związane z częstotliwością wizyt lekarskich (26%), strach przed niemożnością kontynuowania codziennych czynności (24%), depresję (22%) i problemy z koncentracją (22%) oraz strach przed niemożnością uczęszczania do szkoły/pracy (21%) [90].

Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka największy wpływ choroby na życie codzienne przypisywali w aspekcie zdolności do podróżowania (36%), zdolności do funkcjonowania w pracy czy szkole (27%), zdolności do spędzania czasu z rodziną i przyjaciółmi (21%) oraz możliwości wykonywania ćwiczeń fizycznych (18%) [90].

W przypadku jakości życia pacjentów chorych na chłoniaki bardzo dużą wagę przypisuje się tolerancji leczenia. U większości pacjentów z MCL choroba rozpoznawana jest w zaawansowanym stadium, wymagającym rozpoczęcia terapii. Proponowane schematy terapeutyczne mogą wiązać się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, szczególnie w populacji chorych w podeszłym wieku lub z gorszym stanem sprawności. Wyniki jednego z badań wykazały, że po rozpoczęciu leczenia indukcyjnego lenalidomidem w skojarzeniu z BR nastąpiło pogorszenie funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego oraz pamięci i koncentracji ocenianych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*). Poprawa powyższych parametrów nastąpiła dopiero w fazie podtrzymującej, w której stosowano sam lenalidomid [82]. Sugeruje to konieczność poszukiwania mniej agresywnych terapii, które zapewnią pacjentom nie tylko wysoką skuteczność leczenia, ale również nie spowodują znaczącego obniżenia jakości życia. Należy podkreślić, że nawrót choroby wiąże się ze znaczącym obniżeniem jakości życia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka [78]. Zgodnie z stanowiskiem Rady Przejrzystości z roku 2017 w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie MCL terapia ma charakter paliatywny i głównym jej celem jest zapewnienie pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia [57], co dodatkowo podkreśla konieczność wdrażania najefektywniejszych terapii już w pierwszej linii leczenia chorych z MCL.

Podsumowując, diagnoza chłoniaka z komórek płaszczka stanowi duże obciążenie psychiczne dla pacjentów oraz ich rodzin, z uwagi na agresywny charakter choroby i niekorzystne rokowanie. Problemy natury fizycznej wynikające z objawów chorobowych oraz będące następstwami zastosowanego leczenia, które wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często uniemożliwiając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. W przypadku, gdy nie ma możliwości całkowitego wyleczenia choroby kluczowe jest poszukiwanie terapii o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jednocześnie nie wpływających na obniżenie jakości życia chorych i wdrażanie ich już od pierwszej linii leczenia.

2.7. EPIDEMIOLOGIA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.7.1. EPIDEMIOLOGIA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA NA ŚWIECIE

Według danych ang. *Global Cancer Observatory* światowa, standaryzowana wiekowo zachorowalność na chłoniaki nieziarnicze (NHL) wynosi 5,6 na 100 000 [33]. Dane ang. *Health Metrics and Evaluation* szacowały chorobowość na NHL na całym świecie w roku 2021 na 2,92 miliona przypadków chorobowych na całym świecie [34]. W badaniu GLOBOCAN (ang. *Global Cancer Statistics*) na rok 2022, chłoniak nieziarniczy plasował się na 10 miejscu wśród nowotworów złośliwych pod względem zapadalności, z liczbą 553 389 zdiagnozowanych przypadków i standaryzowanym względem wieku współczynnikiem zapadalności wynoszącym 5,8 na 100 000 osób. W tym samym badaniu 5-letni współczynnik chorobowości dla chłoniaka nieziarniczego został oszacowany na 22,1 na 100 000 mieszkańców [35].

Chłoniak z komórek płaszcza stanowi około 5% wszystkich przypadków NHL w grupie dorosłych chorych. Nie istnieją światowe dane dotyczące epidemiologii tego typu chłoniaka, jednak dane epidemiologiczne z poszczególnych państw szacują zachorowalność na MCL w przybliżeniu 1 na 100 000 osób. Szczegółowe dane przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 4. Zapadalność na chłoniaka z komórek płaszcza, na podstawie danych pochodzących z różnych rejonów świata* [36]-[46].

Kraj, rok publikacji, referencja	Grupa	Zachorowalność (standaryzowana wiekowo) [95%CI]	Jednostka zachorowalności
Europa			
Szwecja i Dania, 2014 [36]	Dania 2010	1,27	Na 100 000 osób na rok
	Szwecja 2010	1,09	
Holandia, 2015 [37]	Mężczyźni 2010	1,4	Na 100 000 osobolat
	Kobiety 2010	0,4	
Francja, 2016 [38]	Mężczyźni	0,8	Na 100 000 osób
	Kobiety	0,2	
Francja, 2014 [39]	Nie podano	0,71	Na 100 000 osobolat
	Mężczyźni	1,1	
	Kobiety	0,26	
Wielka Brytania, 2015 [40]	Nie podano	surowy: 0,86 [0,76; 0,98]	Na 100 000 osób

Kraj, rok publikacji, referencja	Grupa	Zachorowalność (standaryzowana wiekowo) [95%CI]	Jednostka zachorowalności
		standaryzowany wiekowo: 0,65 [0,62; 0,69]	
Ameryka Północna			
Stany Zjednoczone, 2018 [41]	2007-2013	0,80	Na 100 000 osób na rok
Stany Zjednoczone, 2017 [42]	Texas	0,91	Na 100 000 osób na rok
	SEER	1,01	
	Texas 2005-2008	1,01 [0,93; 1,08]	
	Texas 2009-2013	1,00 [0,93; 1,07]	
	SEER 2005-2008	1,09 [1,03; 1,15]	
	SEER 2009-2013	1,15 [1,09; 1,20]	
Kanada, 2017 [43]	Mężczyźni 2005-2009	1,6 [1,1; 2,2]	Na 100 000 osób
	Mężczyźni 2010-2013	1,4 [0,8; 1,9]	
	Kobiety 2005-2009	0,9 [0,5; 1,3]	
	Kobiety 2010-2013	0,8 [0,4; 1,2]	
Stany Zjednoczone, 2016 [44]	2011-2012	0,8	Na 100 000 osób
Inne kraje			
Australia, 2014 [45]	1997-2006	0,5	Na 100 000 osobolat
Japonia i Stany Zjednoczone, 2014 [46]	Nie podano	0,5	Na 100 000 osobolat

*jeżeli w referencji podawano dane z różnych przedziałów czasowych, w tabeli przedstawiono dane dla roku 2005 i później. SEER - ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*.

Uwzględniając wyniki z zacytowanych badań wykazano zależność pomiędzy zachorowalnością na chłoniaka z komórek płaszczka i takimi czynnikami jak płeć i wiek. Zachorowalność była od 2,5 do 4 razy wyższa u mężczyzn niż u kobiet i wynosiła 0,8-1,6 u mężczyzn, podczas gdy u kobiet wynosiła 0,2-0,6 [37]-[44].

Obserwowano również liniowy wzrost zapadalności na MCL wraz z wiekiem [42]:

- 0,1 u osób w wieku <50 lat,
- 1,0 u osób w wieku 50-59 lat,

- 2,5 u osób w wieku 60-69 lat,
- 4,0 u osób w wieku 70-79 lat,
- 4,4 u osób w wieku ≥ 80 lat.

Wykazano wzrost zachorowalności na chłoniaka z komórek płaszczka od lat 90-tych, w latach 1995-1999 zachorowalność wynosiła 0,8, a w latach 2009-2013 wzrosła do wartości 1,2 [42].

Zdecydowana większość przypadków MCL diagnozowana była w stadium zaawansowanym. Wskaźnik zachorowalności dla stadium zaawansowanego choroby wynosił 0,8, czyli 8-krotnie więcej niż w przypadku choroby w stadium niezaawansowanym [42].

Dane dotyczące chorobowości chłoniaka z komórek płaszczka są ograniczone. W badaniu prowadzonym w Wielkiej Brytanii częstość występowania oszacowano na podstawie danych z lat 2004-2012 i przeżycia pacjentów, uzyskując wartości 1,8; 2,4 i 3,3 na 100 000 osób odpowiednio w okresie 3; 5 i 10 lat od rozpoznania [40]. W roku 2016 w Szwecji, chorobowość zdefiniowaną jako liczba pacjentów nadal żyjących 31. grudnia każdego roku i u których zdiagnozowano MCL w 2, 5 lub 10 poprzedzających latach wynosiła odpowiednio 2,6; 5,6 i 8,1 na 100 000 osób [47].

Dane dotyczące śmiertelności w chłoniaku z komórek płaszczka są ograniczone. Pięcioletnie przeżycie (surowe, netto, względne lub całkowite) wahało się od 35,6% (surowe, z lat 2002-2006) do 67% (stadium I choroby, 2005-2010) [37], [39], [41]. Wśród pacjentów z MCL w wieku 65 lat lub starszych śmiertelność w okresie 3 lat szacowana była na 31,4% (dane pochodzące z Kanady) [48], a w okresie 5 lat wynosiła 65,9% (dane pochodzące ze Stanów Zjednoczonych) [49].

W analizowanym wskazaniu obserwowany jest wzrost śmiertelności wraz z wiekiem. W porównaniu do chorych z MCL w wieku 66-69 lat, ryzyko zgonu jest 2,6 razy większe w grupie wiekowej 75-79 lat - HR: 2,62 [95% CI: 1,42; 4,80] i 3 razy wyższe w grupie wiekowej 80 lat i więcej - HR: 3,04 [95% CI: 1,66; 5,56] [50].

Zgodnie z danymi podanymi na portalu Orphanet chłoniak z komórek płaszczka z chorobowością szacowaną na 1-9 na 100 000 osób (średnio 1/25 000) należy do grona chorób rzadkich [62].

2.7.2. EPIDEMIOLOGIA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA W POLSCE

Na podstawie danych opublikowanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN), w roku 2022 zidentyfikowano 3 569 przypadków chłoniaków nieziarniczych (NHL), co stanowiło 78% wszystkich

chłoniaków. Odnotowano 275 przypadków chłoniaków z komórek płaszczka, co stanowiło 7,7% wszystkich chłoniaków nieziarniczych.

Chorobowość chłoniaka z komórek płaszczka w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), odnoszące się do poszczególnych kodów ICD-10, do których klasyfikowani są pacjenci w Polsce z rozpoznaniem chłoniaka z komórek płaszczka (C85.7; C83.1; C83.8). Do kodu C85.7 przypisywanych jest około 82% chorych, prawdopodobnie z uwagi na możliwość rozliczenia podania rytuksymabu, często stosowanego w analizowanej jednostce chorobowej [11].

Tabela 5. Liczba pacjentów (uwzględnione indywidualne numery PESEL) z rozpoznaniem C85.7; C83.1; C83.8 na podstawie danych z NFZ, w latach 2017-2021; baza SWIAD* [11].

Liczba pacjentów (kod ICD-10 główny lub współistniejący)	Lata				
	2017	2018	2019	2020	2021
C85.7	5 524	6 338	7 481	7 848	8 129
C83.1	168	156	137	129	171
C83.8	2 251	2 280	2 233	2 087	2 195
SUMA	7 484	8 318	9 352	9 535	9 908

Baza SWIAD zawiera dane sprawozdawcze dotyczące świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych.

Należy podkreślić, że tylko część sumarycznej liczby pacjentów z przypisanymi kodami C85.7; C83.1; C83.8, to pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka, ponieważ do tych kodów przypisywani są też chorzy z innymi postaciami chłoniaka nieziarniczego. Na podstawie danych przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT, w Polsce jest obecnie ponad 1000 chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka. W opracowaniu nie przedstawiono danych dla pacjentów kwalifikujących się do terapii I linii, jednak liczbę osób, która kwalifikuje się do leczenia II lub kolejnych linii w ramach programu lekowego dla ibrutynibu oszacowano na 400, a liczbę osób ostatecznie leczonych ibrutynibem w ramach programu lekowego dla ibrutynibu oszacowano na 290 osób [11]. W innym opracowaniu analitycznym AOTMiT liczbę pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia oszacowano w zakresie 90-300 (średnia 210 pacjentów na rok) [71].

Chłoniak z komórek płaszczka jako choroba rzadka

Obowiązujące w Polsce regulacje - Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 16 grudnia 1999 r. [63], załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [64] definiują choroby rzadkie jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 osób. Biorąc pod uwagę przytoczone wyżej dane epidemiologiczne, chłoniak z komórek płaszczka **spełnia kryteria schorzenia**

rzadkiego. Rzadkie choroby mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych a osoby na nie chorujące powinny być uprawnione do takiej samej jakości i dostępności świadczeń jak inni pacjenci [65].

Dokładne obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najbardziej wiarygodnych źródeł danych zostaną przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

2.7.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Według ekspertów i organizacji pacjenckich, główne objawy chłoniaka z komórek płaszczka które wpływają na codzienne życie pacjentów to: stany podgorączkowe i gorączka, osłabienie, bóle kości i częste infekcje dróg oddechowych. Inne dokuczliwe objawy to zlewne poty nocne, chudnięcie i swędzenie skóry, kaszel i infekcje górnych dróg oddechowych oraz płuc, duszność, nietolerancja wysiłku i zaburzenia czynnościowe ze strony układu pokarmowego [71].

Dodatkowym obciążeniem dla pacjentów są długie i męczące dojazdy do ośrodków, konieczność przerywania aktywności zawodowej i pogorszenie sytuacji materialnej [71].

Z punktu widzenia ekonomicznego, chłoniak z komórek płaszczka generuje wysokie koszty wynikające z konieczności hospitalizacji i leczenia pacjentów. W badaniu prowadzonym w latach 2013-2015 w Stanach Zjednoczonych i obejmującym 1390 pacjentów z MCL rozpoczynających leczenie I linii, średnie koszty ponoszone na pacjenta na miesiąc wynosiły 8873 dolarów [79]. W badaniu przeprowadzonym w Japonii w latach 2013-2018, w którym oceniano 328 pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, 43% z nich wymagało hospitalizacji z medianą czasu wynoszącą 15 dni, a większość chorych wymagała wizyt ambulatoryjnych (89%) [80]. Podobnie, w kanadyjskim badaniu prowadzonym w latach 2013-2016 oceniającym 159 chorych w wieku ≥ 65 lat, około połowa była hospitalizowana, a ponad 60% wymagało wizyty na oddziale ratunkowym w ciągu roku od diagnozy MCL. Największy udział w całkowitych kosztach bezpośrednich u wszystkich pacjentów z MCL (77 554,70 dolarów kanadyjskich) stanowiły koszty ponoszone w klinikach onkologicznych (19 332,40 dolarów kanadyjskich) i koszty zakupu leków (31 804,50 dolarów kanadyjskich) [48].

Koszty ponoszone w przypadku terapii prowadzonych po nawrocie choroby są bardzo wysokie i wynikają zarówno z długich i powtarzających się hospitalizacji jak również działań niepożądanych występujących podczas leczenia II i kolejnych linii. W amerykańskim badaniu oceniającym wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i koszty terapii przy użyciu bazy danych MarketScan w latach 2016-2020 stwierdzono, że 48,6% pacjentów z nawrotem choroby było hospitalizowanych, a średni czas pobytu wynosił 7,6

dnia. Średni koszt hospitalizacji wyniósł 20 487 dolarów na pacjenta na miesiąc, co było głównym źródłem kosztów u pacjentów otrzymujących leczenie drugiej linii (średni całkowity koszt wynosił 29 999 dolarów na pacjenta na miesiąc). Koszty opieki zdrowotnej związane z działaniami niepożądanymi podczas terapii były również wysokie (17 756 dolarów w przypadku leczenia drugiej linii, 21 072 dolarów w przypadku leczenia trzeciej linii i 22 267 dolarów w przypadku leczenia czwartej lub późniejszej linii w przeliczeniu na pacjenta na miesiąc) i stanowiły znaczny odsetek obciążenia ekonomicznego związanego z leczeniem nawracającego/ opornego na leczenie MCL [81].

Należy podkreślić, że chłoniak z komórek płaszczka jest uznawany za praktycznie nieuleczalny, zatem choroba ta generuje koszty przez całe życie pacjenta.

Podsumowując, chłoniak z komórek płaszczka, pomimo iż należy do chorób rzadkich, generuje wysokie obciążenie społeczne jak i ekonomiczne, co wynika z objawów choroby doświadczanych przez pacjentów, kosztów hospitalizacji jak również kosztów opieki zdrowotnej ponoszonych w związku z toksycznością stosowanych schematów leczenia.

2.8. METODY LECZENIA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA

W przypadku chłoniaka z komórek płaszczka stopień zaawansowania choroby decyduje o rozpoczęciu leczenia, a dla wyboru postępowania terapeutycznego I linii kluczowe znaczenie ma możliwość poddania chorego agresywnej, wysokodawkowanej chemioterapii z następującym po niej autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT) [20]. Według retrospektywnej oceny Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (ang. *Polish Lymphoma Research Group*; PLRG), taka możliwość może być brana pod uwagę u około 20% pacjentów [24]. W tej grupie chorych preferowane są schematy z pośrednimi dawkami cytarabiny, podawane zwykle na przemian ze schematami opierającymi się na antracyklinach:

- R-HyperCVAD (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon),
- R-MTX-Ara-C (rytuksymab, metotreksat, cytarabina),
- R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon),
- R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna) [20].

Prawdopodobieństwo wyleczenia choroby z zastosowaniem powyższego postępowania terapeutycznego jest znikome, a nawrót choroby powszechny [71].

Z uwagi na cel niniejszej analizy, poniżej skupiono się na omówieniu opcji leczenia I linii u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT oraz omówieniu leczenia nawrotowego/opornego na leczenie MCL (II i kolejne linie terapii).

2.8.1. LECZENIE I LINII CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA

W przypadku większości pacjentów z MCL, którzy nie mogą zostać poddani ASCT z powodu wieku, stanu czynnościowego organizmu czy chorób towarzyszących zalecana jest mniej agresywna terapia, uwzględniająca w indukcji schematy:

- BR (bendamustyna + rytuksymab),
- R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon),
- VR-CAP (bortezomib + rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + prednizon),
- R-BAC (rytuksymab + bendamustyna + cytarabina) [27].

W ramach terapii podtrzymującej, zalecane jest leczenie rytuksymabem przez kolejne dwa lata, mające na celu opóźnienie wznowy choroby [20].

Głównym ograniczeniem schematów immunochemioterapii stosowanych wobec pacjentów niekwalifikujących się do agresywnej terapii jest ich ograniczona skuteczność. Około 1/3 pacjentów z tej grupy doświadcza progresji choroby w okresie 2 lat (2-letni wskaźnik przeżycia wolnego od progresji - 67%) [21], a mediana przeżycia całkowitego waha się w zakresie od 40 do 69,6 miesięcy [22], wskaźniki te pogarszają się wraz z wiekiem chorych. Oznacza to również, że pacjenci, którzy doświadczą pierwszego nawrotu choroby mogą umrzeć zanim otrzymają leczenie drugiej linii, co potwierdzają wyniki badania wskazujące, że coraz mniej pacjentów z MCL otrzymuje kolejną linię terapii, nawet jeśli poprzednia terapia była skuteczna [23]. Z tego powodu tak ważne jest, aby zapewnić chorym dostęp do najefektywniejszych opcji terapeutycznych już w pierwszej linii leczenia chłoniaka z komórek płaszczu.

Najnowsze wytyczne kliniczne NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) z roku 2025 do preferowanych schematów zalecanych w terapii I linii MCL u chorych niekwalifikujących się do agresywnej terapii włączają również schemat, w którym stosowany jest inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) - akalabrutynib stosowany w terapii skojarzonej z bendamustyną i rytuksymabem [51].

Inhibitory BTK stosowane były dotychczas w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczu, stanowiąc przełom w terapii II i kolejnych rzutów leczenia MCL. Tą grupę leków charakteryzuje alternatywny do cytostatyków mechanizm działania, niezależny od apoptozy komórki, przez co mogą przełamać oporność na immunochemioterapię. BTK jest białkiem sygnałowym receptora antygenowego limfocytów B (BCR) i szlaków receptorowych cytokin. Przerywając przekazywanie sygnału z receptora limfocytu B, inhibitory BTK wygaszają aktywność kinazy białkowej C, hamując przez to jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (ang. *nuclear factor κB*; NFκB), jądrowy czynnik aktywacji limfocytów czy ścieżkę MAPK/ERK (ang. *mitogen activated protein kinase/extracellular signal regulated kinases*) [28].

2.8.2. LECZENIE II I KOLEJNYCH LINII CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA

Przełomem w terapii opornego/nawrotowego MCL stały się inhibitory BTK, których mechanizm działania opisano powyżej.

Rozróżniane są dwa rodzaje inhibitorów BTK:

- kowalencyjne I generacji (ibrutynib) oraz II generacji (akalabrutynib czyli interwencja wnioskowana, zanubrytynib - zarejestrowany dotychczas jedynie przez FDA w leczeniu MCL) prowadzące do nieodwracalnej dezaktywacji BTK, stosowane w II lub dalszych liniach leczenia;
- niekowalencyjne prowadzące do odwracalnej dezaktywacji BTK (pirtobrutynib), które stosowane są w nawrocie po wcześniejszym leczeniu kowalencyjnymi inhibitorami BTK.

Terapia niekowalencyjnymi inhibitorami BTK w praktyce stosowana jest w leczeniu III lub dalszej linii, ponieważ wymaga nawrotu/oporności po wcześniejszym stosowaniu kowalencyjnych inhibitorów BTK.

W leczeniu opornego/nawrotowego MCL stosowane są również:

- leki immunomodulujące, do których należy lenalidomid,
- temsirolimus,
- bortezomib,

jednak z uwagi na ich niższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie (od 22% w przypadku temsirolimusu do 40% w przypadku lenalidomidu względem około 70-80% dla inhibitorów BTK), są rzadziej stosowane w terapii [29].

Stosowana jest również terapia limfocytami T (CAR-T), która ma na celu przewyższenia niedoborów odpowiedzi limfocytów T. Lek z tej grupy - breksukabtagen autoleucel to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19 następuje sekwencja zdarzeń prowadząca do zabijania docelowych komórek prezentujących CD19. Terapia ta zatwierdzona jest w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor BTK [30].

2.8.3. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE I PO TERAPII

Monitorowanie pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka jest niezbędne zarówno w trakcie leczenia (dla oceny efektów terapii oraz pod kątem wystąpienia działań niepożądanych), jak również po jego zakończeniu. Badania przedmiotowe i badania krwi powinny być wykonywane co 3 miesiące przez 2

lata, co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, a następnie raz w roku. Badania wykorzystujące techniki obrazowania są również zalecane podczas regularnych wizyt.

Zgodnie ze zmodyfikowanym programem lekowym, w ramach którego wnioskowane jest finansowanie akalabrutynibu, w celu monitorowania leczenia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, raz w miesiącu, a następnie co 3 miesiące wykonywana jest morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym). Stężenie enzymów wątrobowych (AST, ALT i bilirubiny całkowitej) wykonywane jest co 3 miesiące. Zgodnie z aktualną ChPL zalecane są także okresowe badania obejmujące: stężenie kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek i EKG w celu wykrycia migotania przedsionków. Badania obrazowe (TK, PET-TK lub NMR) wykonywane są w trakcie 4. i 7. miesiąca leczenia, a następnie w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu. Wybór badań obrazowych uzależniony jest od decyzji lekarza [2].

W przypadku chłoniaków, ocena wyników leczenia przeprowadzana jest w oparciu o kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji Lugano, opisanej w poniższej tabeli [15], [16].

Tabela 6. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji Lugano [15], [16].

Rodzaj odpowiedzi na leczenie i lokalizacja	Odpowiedź w oparciu o PET-CT	Odpowiedź w oparciu o CT
Całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>; CR)	Całkowita odpowiedź metaboliczna	Całkowita
Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 1, 2 lub 3 ¹ w SPS ^{2*} z masą resztkową lub bez niej	Wszystkie poniżej: - zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów chłonnych/mas węzłowych do $\leq 1,5$ cm w LDi, - brak pozalimfatycznych umiejscowień choroby
Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne
Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
Nowe zmiany	Brak	Brak
Szpik kostny	Brak zmian FDG-awidnych	Prawidłowy morfologicznie, jeśli morfologicznie niejednoznaczny, bez cech zajęcia w IHC
Częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>; PR)	Częściowa odpowiedź metaboliczna	Częściowa
Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 4 lub 5 w SPS ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z wychwytem wyjściowym i resztkową masą niezależnie od jej wymiarów. W ocenie etapowej powyższe kryterium sugeruje wystąpienie odpowiedzi na leczenie. W ocenie po zakończeniu leczenia powyższe kryterium wskazuje na chorobę resztkową	Wszystkie poniżej: -zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD do 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych, -jeśli zmiana jest zbyt mała, by zmierzyć ją w CT, to należy przyjąć jej domyślny wymiar 5 mm $\times$ 5 mm, -jeśli zmiana stała się niewidoczna, 0 $\times$ 0 mm, -dla węzłów > 5 mm $\times$ 5 mm, ale mniejszych niż prawidłowe, do obliczeń należy używać ich rzeczywistych wymiarów
Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, ale nie zwiększone
Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Śledzona musi się zmniejszyć o > 50% długości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony
Nowe zmiany	Brak	Brak
Szpik kostny	Resztkowy wychwyt powyżej wychwyty prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwyty wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwyt odpowiadający odnowie po chemioterapii). Jeśli występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, to należy rozważyć dalszą ocenę za pomocą NMR, biopsji szpiku lub kontrolnego PET-CT po pewnym czasie	Nie dotyczy
Brak odpowiedzi lub choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>; SD)	Brak odpowiedzi metabolicznej	Choroba stabilna

Rodzaj odpowiedzi na leczenie i lokalizacja	Odpowiedź w oparciu o PET-CT	Odpowiedź w oparciu o CT
Oceniane, mierzalne węzły chłonne/masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w SPS w ocenie etapowej lub po zakończeniu leczenia, bez istotnych różnic wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym	Zmniejszenie o < 50% SPD do 6 dominujących, mierzalnych węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; niespełnione kryteria choroby progresywnej
Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej
Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej
Nowe zmiany	Brak	Brak
Szpik kostny	Bez różnicy w porównaniu z oceną wyjściową	Nie dotyczy
Choroba progresywna	Progresywna choroba metaboliczna	Choroba progresywna
Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/masy węzłowe Zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w SPS ze zwiększoną intensywnością wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym i/lub nowe, odpowiadające chłoniakowemu, zmiany FDG-awidne stwierdzone podczas oceny etapowej lub po zakończeniu leczenia	Konieczne ≥ 1 kryterium PPD z poniższych: -pojedynczy węzeł/zmiana muszą być nieprawidłowe w zakresie: $LDi > 1,5$ cm i zwiększył się o $\geq 50\%$ od nadiru PPD i zwiększenie od nadiru LDi lub SDi o 0,5 cm dla zmian ≤ 2 cm lub o 1 cm dla zmian > 2 cm, -jeśli wyjściowo występowała splenomegalia, to zwiększenie o $> 50\%$ długości w porównaniu z wyjściową liczoną od wartości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony, -jeśli wyjściowo nie występowała splenomegalia, to zwiększenie jej długości o ≥ 2 cm w porównaniu z wyjściową - nowa lub pojawiająca się ponownie splenomegalia
Zmiany niemierzalne	Brak	Nowe zmiany lub ewidentna progresja zmian niemierzalnych wcześniej obserwowanych
Nowe zmiany	Nowe zmiany FDG-awidne, bardziej odpowiadające zmianom chłoniakowym niż o innej etiologii (infekcja, zapalenie). Jeśli etiologia nowych zmian jest niepewna, to wskazana jest biopsja zmiany lub kontrolne badanie PET-CT po pewnym czasie	Ponowne pojawienie się zmian, które wcześniej uległy regresji. Nowy węzeł $> 1,5$ cm w dowolnej osi. Nowa zmiana pozawęzłowa > 1 cm w dowolnej osi; jeśli zmiana jest < 1 cm w każdej osi, to musi być niewątpliwa i odpowiadać zmianie chłoniakowej. Możliwa do oceny zmiana niezależnie od wymiarów jednoznacznie odpowiadająca zmianie chłoniakowej
Szpik kostny	Nowe lub ponowne ogniska FDG-awidne	Nowe lub ponowne zajęcie szpiku

¹Dominujące mierzalne zmiany: ≤ 6 największych dominujących węzłów chłonnych, mas węzłowych i zmian pozawęzłowych dających się łatwo zmierzyć w dwóch wymiarach. Zaleca się, aby wybrane węzły były zlokalizowane w różnych regionach ciała i, jeśli ma to zastosowanie, powinny obejmować śródpierście i okolicę pozaotrzewną. Zmiany pozawęzłowe obejmują narządy mięsiste (np. wątrobę, śledzionę, nerki, płuca), przewód pokarmowy, zmiany skórne lub wyczuwalne przy badaniu palpacyjnym. Zmiany niemierzalne: każda zmiana niezakwalifikowana jako mierzalna; może dotyczyć węzłów chłonnych, mas węzłowych lub zmian pozawęzłowych, których nie uznano za dominujące lub mierzalne albo zmian, których nie można zmierzyć w dwóch wymiarach lub monitorować ilościowo, w tym płyn w jamie opłucnej, wodobrzusze, zmiany w kościach, zmiany w oponach mózgowo-rdzeniowych, masy w jamie brzusznej i inne zmiany, które nie mogą być potwierdzone i monitorowane za pomocą badań obrazowych. W obrębie pierścienia Waldeyera lub w lokalizacjach pozawęzłowych (np. w przewodzie pokarmowym, wątrobie, szpiku kostnym) wychwyty FDG mogą być większe niż w śródpierści z pełną odpowiedzią metaboliczną, ale nie powinny być większe niż otaczający wychwyty fizjologiczne (np. w szpiku kostnym wynikający z chemioterapii lub krwiotwórczych czynników wzrostu) ²PET SPS: 1) bez wychwyty powyżej tła; 2) wychwyty $\leq$ śródpierścia; 3) wychwyty $>$ śródpierścia, ale $\leq$ od wątroby; 4) wychwyty umiarkowane $>$ od wątroby; 5) wychwyty znacznie wyższe od wątroby i/lub nowe zmiany; X) nowe obszary wychwyty niewskazujące na chłoniaka; *przyjmuje się, że wychwyty w pierścieniu Waldeyera lub lokalizacjach pozawęzłowych z wysokim fizjologicznym wychwytem FDG lub wychwytem w śledzionie lub szpiku (np. po chemioterapii lub czynnikach wzrostu) może przekraczać prawidłowy wychwyty śródpierścia i/lub wątroby. W takich przypadkach odpowiedź metaboliczną można uznać za całkowitą, jeśli wychwyty w wyjściowo zajętych obszarach nie jest większy niż w otaczających prawidłowych tkankach, nawet jeśli tkanka ma wysoki wychwyty fizjologiczny; PET - ang. *positron emission tomography* (pozytonowa tomografia emisyjna); CT - ang. *computed tomography* (tomografia komputerowa); SPS - ang. 5-point scale (skala 5-punktowa); LDi - ang. *longest transverse diameter of a lesion* (najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany); FDG - ang. *fluorodeoxyglucose* (fluorodeoksyglukoza); IHC - ang. immunohistochemistry (immunohistochemia); SPD - ang. *sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions* (suma iloczynów wymiarów prostokątnych mnogich zmian); NMR - ang. *nuclear magnetic resonance* (jądrowy rezonans magnetyczny); PPD - ang. *cross product of the LDi and perpendicular diameter* (iloczyn LDi i wymiaru podłużnego zmiany); SDi - ang. *shortest axis perpendicular to the LDi* (najkrótszy wymiar podłużny prostokątny do LDi).

Systematyczna kontrola po zakończeniu leczenia umożliwia wykrycie wczesnej wznowy choroby nowotworowej i rozpoczęcie kolejnej linii terapii.

2.8.4. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 19 marca 2025 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 kwietnia 2025 roku [66], w Polsce w terapii I lub kolejnych linii leczenia chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7; inne określone postaci chłoniaka nieziarniczego) refundowany jest szereg substancji czynnych, które zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Wykaz leków refundowanych w Polsce w I lub kolejnych liniach leczenia w rozpoznaniu chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7), z podziałem na kategorię dostępności [66] (stan na maj 2025).

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna i wskazanie objęte refundacją
Leki stosowane w ramach programów lekowych [poziom refundacji 100%] Program lekowy B.12.FM „LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) - część III.A. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)”	Lek refundowany w ramach programu lekowego wobec chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL): ibrutynib w monoterapii. 1. Kryteria kwalifikacji 1) potwierdzone rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka; 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 4) nawrót albo progresja lub oporność na wcześniejsze leczenie; 5) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; 7) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiające w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni ibrutynibem w monoterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Poziom odpłatności: bezpłatne.
Leki stosowane w ramach programów lekowych [poziom refundacji 100%] Program lekowy B.12.FM „LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) - część III.B. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7) - TERAPIA CAR-T	Lek refundowany w ramach programu lekowego wobec chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL): terapia CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu. Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia 1. Kryteria kwalifikacji 1) potwierdzony histologicznie chłoniak z komórek płaszczka (MLC); 2) wiek 18 lat i powyżej;

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna i wskazanie objęte refundacją
	3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T; 4) stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor BTK 5) oporność na leczenie zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po ostatniej linii leczenia lub progresja choroby po ostatniej linii leczenia; 6) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii; 7) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji breksukabtagenu autoleucelu. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Poziom odpłatności: bezpłatne.
Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym	1. Bendamustyna (bendamustinum): C85.7 - w przypadku chłoniaków z komórek płaszczka i wystąpienia: a) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub b) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny - leczenie I linii. 2. Lenalidomid (lenalidomidum): C85.7 - w przypadku: a) leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka b) leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka 3. bleomycyna (bleomycin), chlorambucyl (chlorambucilum), cisplatyna (cisplatinum), kladrybina (cladribinum), cyklofosfamid (cyclophosphamidum), cytarabina (cytarabinum), dakarbazyna (dacarbazineum), doksorubicyna (doxorubicinum), epirubicyna (epirubicinum), etopozyd (etoposidum), fludarabina (fludarabinum), hydroksykarbamid (hydroxycarbamidum), ifosfamid (ifosfamidum), melfalan (melfalanum), merkaptopuryna (mercaptopurinum), metotreksat (methotrexatum), oksaliplatyna (oxaliplatinum), pegaspargaza (pegaspargasum), rytuksymab (rituximabum), tioguanina (tioguaninum), winkrystna (vincristinum), pleriksafor (plerixaforum): C85.7 (inne określone postaci chłoniaka nieziarniczego). Poziom odpłatności: bezpłatne.

BTK - inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; CAR-T - terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T; ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; ECOG - skala sprawności według ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; MCL - chłoniak z komórek płaszczka.

Akalabrutynib jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.79. „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1)”, zarówno w I jak również w II lub kolejnych liniach leczenia w monoterapii [66].

Akalabrutynib (zarówno w monoterapii czy leczeniu skojarzonym) nie jest natomiast refundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, tj. w leczeniu I lub kolejnych linii terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.

2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych oraz leczenia II i kolejnych linii MCL, opublikowane w latach 2020-2025.

Tabela 8. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia chłoniaka z komórek płaszczka w I linii (pacjenci, którzy nie kwalifikują się do ASCT) i II oraz kolejnych - linii terapii (stan na maj 2025).

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - wytyczne amerykańskie [51]	2025	Terapia I linii (2A) Pacjenci niekwalifikujący się do agresywnej terapii oraz bez mutacji <i>TP53</i> Indukcja - preferowane schematy: - akalabrutynib (terapia ciągła) + bendamustyna + rytuksymab, - bendamustyna+rytuksymab, - VR-CAP, - R-CHOP, - lenalidomid (terapia ciągła) + rytuksymab, Indukcja - opcjonalne schematy: - akalabrutynib (terapia ciągła) + rytuksymab, Terapia podtrzymująca po mniej agresywnej indukcji: Rytuksymab co 8 tygodni przez 2-3 lata po R-CHOP lub bendamustynie + rytuksymabie (nie oceniano terapii podtrzymującej rytuksymabem po schemacie VR-CAP lub RBAC500) Terapia II i kolejnych linii (2A) Preferowana: kowalencyjne inhibitory BTK (terapia ciągła) - akalabrutynib, zanubrutynib, - lenalidomid (terapia ciągła) + rytuksymab, Opcjonalna - kowalencyjne inhibitory BTK (terapia ciągła) – ibrutynib ± rytuksymab Opcje terapeutyczne, które mogą być rozważone w specjalnych sytuacjach: bendamustyna + rytuksymab (nie rekomendowane w przypadku wcześniejszego leczenia bendamustyną), bortezomib ±rytuksymab, DHA+platyna+rytuksymab (jeśli nie stosowany wcześniej), GemOx+rytuksymab, ibrutynib (terapia ciągła) + wenetoklaks, RBAC500 (nierekomendowany w przypadku wcześniejszego leczenia bendamustyną), wenetoklaks + rytuksymab Progresywna choroba po wcześniejszym leczeniu inhibitorami BTK (2A) niekowalencyjne inhibitory BTK (terapia ciągła) – pirtobrutynib terapia CAR-T - breksukabtagen autoleucel, lisocabtagene maraleucel Kategoria dowodów i konsensus: poziom 2A - w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia panelu), że interwencja jest odpowiednia.
Alberta Health Service (AHS) - wytyczne kanadyjskie [52]	2025	Terapia I linii Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu (wiek powyżej około 65. lat) 1) Indukcja: bendamustyna-rytuksymab x 6 cykli 2) Leczenie podtrzymujące rytuksymabem co 2 miesiące do progresji lub maksymalnie przez 4 lata Terapia II i kolejnych linii Preferowaną terapią wobec nawrotowego/opornego na leczenie MCL jest zastosowanie BTK

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		Wobec pacjentów, u których nie powiodło się leczenie kowalencyjnymi inhibitorami BTK i którzy ze względu na stan zdrowia nie są kandydatami do intensywnej terapii komórkowej, zalecane są niekowalencyjne inhibitory BTK, terapie oparte na bortezomibie, lenalidomid i udział w badaniach klinicznych, u tych pacjentów należy wdrożyć opiekę paliatywną Pacjenci będący kandydatami do intensywnej terapii komórkowej (ECOG 0-2 i spełnienie kryteriów włączenia), u których nastąpiła progresja po kowalencyjnych inhibitorach BTK powinni być kierowani do leczenia komórkowego CAR-T. W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.
British Society for Haematology (BSH) - wytyczne brytyjskie [53]	2023	Terapia I linii Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu: Indukcja: schemat chemioterapii oparty na rytuksymabie, będący standardem terapii (1A) Indukcja: zalecane schematy chemioterapii obejmują: R-CHOP, R-bendamustyna, R-BAC i VR-CAP (1A) Leczenie podtrzymujące – rytuksymab po indukacji z zastosowaniem R-CHOP (1A) Rozważane leczenie podtrzymujące – rytuksymab po indukacji z zastosowaniem R-bendamustyna (2B) Terapia podtrzymująca rytuksymabem nie jest zalecana po indukacji z zastosowaniem R-BAC, za wyjątkiem badań klinicznych (2A) W wytycznych podano również specjalne zalecenia dotyczące leczenia I linii pacjentów z wątpliwością starczą (ang. <i>frailty</i>) Rozważaną opcją są steroidy (2B) Wobec pacjentów kwalifikujących się do terapii cytotoksycznej rozważaną opcją jest R-chlorambucyl, R-CVP, schemat R-bendamustyna (niskie dawki) lub R-CHOP (niskie dawki) (2B) Rozważaną opcją jest najlepsza opieka wspomagająca/opieka paliatywna (w tym radioterapia) u wybranych pacjentów (2B) Rozważaną opcją jest włączenie do prospektywnych badań klinicznych dotyczących nowych terapii celowanych (2C) Terapia II i kolejnych linii Pacjentom z nawrotem po immunochemioterapii pierwszego rzutu należy zaoferować kowalencyjny inhibitor BTK (1A) Po pierwszym nawrocie choroby zalecana jest monoterapia ibrutynibem jako zatwierdzoną i refundowaną w Wielkiej Brytanii opcją terapeutyczną (1B) Jeżeli jest dostępny wybór ibrutynibu, akalabrutynibu lub zanubrutynibu, leczenie powinno być zindywidualizowane w oparciu o specyficzny profil toksyczności każdego z leków (1B) W przypadku, gdy kowalencyjny inhibitor BTK był stosowany w pierwszej linii jako terapia ciągła, należy rozważyć badania kliniczne lub immunochemioterapię przy pierwszym nawrocie (2B) Terapia CAR-T Pacjentom z opornym lub nawracającym (włączając stabilną chorobę) po leczeniu immunochemioterapią z zastosowaniem przeciwciał anty-CD20 i inhibitorów BTK chłoniakiem z komórek płaszczu należy zaoferować breksukabtagen autoleucel (1A) Brak wczesnej odpowiedzi (stabilna choroba lub progresja) na leczenie ibrutynibem jest wskazaniem do pilnego skierowania do ośrodka prowadzącego terapię CAR-T (1B). <i>Leczenie pacjentów, u których nie powiodła się terapia kowalencyjnym inhibitorem BTK i nie są kandydatami lub wcześniej otrzymali leczenie z zastosowaniem CAR-T</i>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		W przypadku nawrotu po zastosowaniu kowalencyjnego inhibitora BTK zalecana jest kontynuacja stosowanego leczenia, aż do rozpoczęcia kolejnej terapii (aby uniknąć ryzyka zaostrzenia choroby) (2C) W przypadku nawrotu po zastosowaniu kowalencyjnego inhibitora BTK u osób niekwalifikujących się do leczenia CAR-T nie ma ustandaryzowanego postępowania, zalecany jest udział w badaniach klinicznych i ustalenie zindywidualizowanej ścieżki terapii (2B), Jeśli rozważana jest immunochemioterapia, preferowany jest schemat R-BAC (2B) Jeżeli jest dostępny, należy rozważyć niekowalencyjny inhibitor BTK (pirtobrutinib) (2B) Jakość dowodów naukowych: A - wysoka jakość, dane z badań RCT wysokiej jakości, jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły wiarygodność oszacowanego efektu B - umiarkowana jakość, dane z badań RCT niższej jakości, dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na wiarygodność oszacowanego efektu i mogą zmienić oszacowanie C – niska jakość, dane z badań obserwacyjnych, jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na wiarygodność oszacowanego efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie Siła rekomendacji: 1 - silna, istnieje pewność, że korzyści przewyższają (lub nie) ryzyko. Zalecenie może być stosowane w sposób jednolity dla większości pacjentów 2 - słaba, w przypadku kiedy nie ma wysokiej pewności co do wielkości korzyści lub ryzyka. Zalecenie traktowane jako rozwiązanie sugerowane
Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) - wytyczne ogólnoświatowe [54]	2020	Terapia I linii Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu: 1) Indukcja: odpowiedni schemat chemioterapii (nie zdefiniowano jaki) 2) Leczenie podtrzymujące - rytuksymab Terapia II i kolejnych linii Nie osiągnięto konsensusu dotyczącego leczenia II lub kolejnych linii MCL. Pośród rozpatrywanych opcji terapeutycznych znajdowały się: breksukabtagen autoleucel, inhibitory proteosomu, inhibitory BTK, inhibitory BTK + rytuksymab, lenalidomid + rytuksymab. W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.
ESMO (European Society for Medical Oncology) - wytyczne europejskie [55]	2017	Zidentyfikowane wytyczne z 2017 roku uznano za nieaktualne i odstąpiono od ich opisywania

BTK - inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; CAR-T - terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T; DHA - deksametazon, cytarabina + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna); ECOG - skala sprawności według ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; GemOx - gemcytabina, oksaliplatyna; MCL - chłoniak z komórek płaszczka; R-BAC - rytuksymab, bendamustyna, cytarabina; R-BAC500 - rytuksymab, bendamustyna, niska dawka cytarabiny; R-CHOP - rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon; R-CVP - rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; RCT - randomizowane badanie kliniczne; VR-CAP – bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon.

Nie odszukano polskich wytycznych, odnoszących się do leczenia chłoniaka z komórek płaszczu.

Podsumowanie wytycznych odnoszących się do leczenia pierwszej linii chłoniaka z komórek płaszczu u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych

W indukcji zalecane są liczne schematy leczenia oparte na rytuksymabie, do których należą: akalabrutynib + BR [51], BR [51], [52], [53], VR-CAP [51], [53], R-CHOP [51], [53] lenalidomid + rytuksymab [51], R-BAC [53], akalabrutynib + rytuksymab [51], z następującym leczeniem podtrzymującym, w którym rekomendowany jest rytuksymab [51], [52], [53], [54]. Należy podkreślić, że **stosowanie akalabrutynibu w skojarzeniu z BR rekomendowane jest w najnowszych wytycznych amerykańskich (NCCN) z 2025 roku [51].**

Podsumowanie wytycznych odnoszących się do leczenia II lub kolejnych linii terapii chłoniaka z komórek płaszczu (nawracający lub oporny na leczenie MCL)

Rekomendowaną terapią II i kolejnych linii leczenia chłoniaka z komórek płaszczu jest stosowanie w pierwszej kolejności kowalencyjnych inhibitorów BTK w monoterapii [51], [52], [53]. Wytyczne NCCN z 2025 roku jako preferowane inhibitory BTK podają akalabrutynib i zanubrutynib, podczas gdy ibrutynib w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem jest opcjonalną terapią [51]. Wytyczne brytyjskie (BSH) zalecają natomiast ibrutynib po pierwszym nawrocie choroby, z uwagi na jego refundację w Wielkiej Brytanii, jednak w przypadku dostępności do wszystkich trzech inhibitorów BTK (ibrutynib, akalabrutynib lub zanubrutynib), leczenie powinno być zindywidualizowane w oparciu o specyficzny profil toksyczności każdego z leków [53]. Pośród preferowanych terapii II i kolejnych linii MCL wytyczne NCCN zalecają również lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem [51], rozpatrywany również w wytycznych SITC [54] i kanadyjskich (AHS) [52]. Opcjonalnie możliwe jest zastosowanie innego schematu immunochemioterapii [51], [52], [53], [54]. W przypadku nawrotu choroby po leczeniu kowalencyjnymi BTK, kolejne linie terapii zakładają stosowanie niekowalencyjnych inhibitorów BTK i terapię CAR-T [51], [52], [53], [54].

2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z CHŁONIAKIEM Z KOMÓREK PŁASZCZA

Chłoniak z komórek płaszczu jest chorobą nieuleczalną w zdecydowanej większości przypadków, a mediana przeżycia pacjentów wynosi od 3 do 5 lat. Choroba cechuje się agresywnym przebiegiem, a dostępne opcje terapeutyczne są ograniczone u pacjentów, którzy nie klasyfikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych [13]. Ponieważ chłoniak z komórek płaszczu rozpoznawany jest u pacjentów zwykle w wieku 60-70 lat, znaczący odsetek chorych (szacunkowo 80% pacjentów) nie kwalifikuje się do ASCT [24]. Możliwości leczenia w tej grupie chorych sprowadzają się do stosowania immunochemioterapii opartej na rytuksymabie [51], [52], [53], [54]. **Dostępne dla pacjentów z MCL**

niekwalifikujących się do ASCT schematy immunochemioterapii nie zapewniają wyleczenia, a nawrót choroby jest powszechny. Wynika to z faktu, że mniej agresywne schematy immunochemioterapii stosowane u pacjentów nieklasyfikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych są związane z większym ryzykiem nawrotu [71]. W związku z tym tak ważne jest zwiększenie efektywności leczenia w pierwszej linii terapii MCL. Akalabrutynib jest jedynym lekiem z grupy inhibitorów BTK, który zarejestrowany jest w I linii leczenia MCL u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT, a jego włączenie do terapii I linii chłoniaka z komórek płaszczka w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest już rekomendowane w najnowszych amerykańskich wytycznych praktyki klinicznej (NCCN) [51].

U starszych pacjentów którzy nie są kandydatami do ASCT, przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) waha się w zakresie od 14 do 25 miesięcy, a przeżycie całkowite wynosi w granicach od 40 do 67 miesięcy, podczas gdy w grupie młodszych pacjentów kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych PFS wynosi od 22 do 109 miesięcy, a OS od 53 do 152 miesięcy, co wskazuje, że u wszystkich chorych istnieje ryzyko nawrotu, jednak najbardziej niezaspokojone potrzeby dotyczą pacjentów w podeszłym wieku, niebędących kandydatami do ASCT [82]. Po nawrocie choroby wyniki leczenia pacjentów znacząco się pogarszają, a wielu chorych może nie mieć okazji otrzymać leczenia II linii z powodu wysokiej śmiertelności, **co podkreśla potrzebę stosowania wysoce skutecznych terapii już w pierwszej linii leczenia.**

Istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba sukcesywnego opracowywania i wprowadzania do lecznictwa skutecznych terapii, **wydłużających przeżycie przy jednoczesnym minimalnym negatywnym wpływie na jakość życia, w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe.** Przełomem w leczeniu II i kolejnych linii terapii chłoniaka z komórek płaszczka było zastosowanie leków z grupy kowalencyjnych inhibitorów BTK. Jeden z nich - ibrutynib jest już refundowany w Polsce w ramach programu lekowego wobec pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL [66]. Jednak zgodnie z opiniami ekspertów, główne obciążenia dla pacjentów z MCL wynikają z działań niepożądanych stosowanej terapii [71]. Uwzględniając zwykle podeszły wiek pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, nadmierna toksyczność terapii może ograniczać dostępność opcji terapeutycznych. Na chwilę obecną, w przypadku braku tolerancji leczenia ibrutynibem lub obecności przeciwwskazań do jego stosowania pacjenci są pozbawieni możliwości leczenia inhibitorem BTK, a więc preferowaną przez wszystkie światowe wytyczne praktyki klinicznej opcją terapeutyczną wobec nawracającego lub opornego na leczenie MCL [51], [52], [53]. Należy podkreślić, że w przypadku choroby o nawrotowym charakterze, w której okresy remisji po coraz mniej skutecznych liniach leczenia są coraz krótsze, konieczne jest dążenie do stosowania jak najskuteczniejszych metod terapii w jak najwcześniejszych liniach leczenia.

Niezwykle istotne więc jest zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych w analizowanych wskazaniach - w tym opcji stanowiących przełom w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka, a więc leków z grupy inhibitorów BTK.

W związku z krótką medianą przeżycia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka i coraz krótszymi okresami remisji po kolejnych liniach leczenia, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wprowadzenia skutecznej i rekomendowanej opcji terapeutycznej jaką jest stosowanie inhibitorów BTK już w pierwszej linii leczenia oraz rozszerzenie dostępu do różnych inhibitorów BTK w II i w kolejnych liniach terapii.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®, tabletki powlekane) w:

- skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka [1].

Interwencja wnioskowana - Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane)

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Calquence® [1] (akalabrutynib) wskazany jest do stosowania w:

- skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK.

Ponadto akalabrutynib jest zarejestrowany w leczeniu:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową,
- dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię [1].

Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie dla akalabrutynibu odpowiada zarejestrowanemu wskazaniu odnoszącemu się do leczenia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Dawkowanie akalabrutynibu i czas trwania terapii

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

Zalecana dawka produktu leczniczego Calquence® stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 200 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin [1].

W przypadku schematów leczenia skojarzonego należy zapoznać się z ChPL każdego produktu leczniczego w celu uzyskania informacji dotyczących dawkowania [1].

Akalabrutynib w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Podawanie produktu leczniczego Calquence® należy rozpocząć w 1. dniu 1. cyklu (każdy cykl trwa 28 dni) i kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Bendamustynę należy podawać w dawce 90 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu każdego cyklu, łącznie przez 6 cykli. Rytuksymab należy podawać w dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu łącznie przez 6 cykli. Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie - częściowa odpowiedź (ang. *partial response*; PR) lub całkowita odpowiedź (ang. *complete response*; CR) po pierwszych 6 cyklach mogą otrzymać leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu co drugiego cyklu przez maksymalnie 12 dodatkowych dawek począwszy od cyklu 8. i maksymalnie do cyklu 30.

Leczenie produktem Calquence® należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [1].

Akalabrutynib - mechanizm działania

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). BTK jest częścią sygnałową receptora antygeny limfocyty B (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. W chłoniaku z komórek płaszczka deregulacja cyklu komórkowego prowadzi do aktywacji szlaku sygnałowego BCR, powodując niepożądaną proliferację komórek B [1].

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. Przerywając przekazywanie sygnału z receptora limfocyty B hamują kaskadę sygnałową prowadzącą do niepożądanego proliferacji komórek B [1], [28].

Akalabrutynib wykazuje wyższą selektywność niż inny stosowany w leczeniu MCL inhibitor BTK (ibrutynib), co przyczynia się do lepszej tolerancji terapii. Niespecyficzne hamowanie przez ibrutynib innych niż BTK kinaz prowadzi do szeregu działań niepożądanych, przykładowo zahamowanie EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*, receptor naskórkowego czynnika wzrostu) wiąże się z biegunką, wysypką skórą i dysfunkcją kardiomiocytów [73], [74], a hamowanie kinaz Tec związane jest z zaburzeniami agregacji płytek i zwiększonym ryzykiem krwawienia [75]. Charakteryzuje się korzystniejszym profilem farmakokinetycznym, ma mniej interakcji z innymi lekami, co ułatwia jego stosowanie u pacjentów przyjmujących wiele leków jednocześnie, wykazuje się szybkim wchłanianiem doustnym i krótkim okresem półtrwania w osoczu, co umożliwia dawkowanie dwa razy dziennie i co pozwala na ciągłe hamowanie BTK bez kumulacji leku w organizmie. Jest dodatkowo bardziej selektywny od inhibitorów BTK pierwszej generacji (np. ibrutynib) – głównie hamuje działanie BTK, wywołując mniej działań niepożądanych związanych z działaniem na inne kinazy tyrozynowe (np. na TEC, EGFR, ITK). Korzystniejszy profil farmakokinetyczny oraz wyższa selektywność przekłada się na korzystniejszy profil bezpieczeństwa, wykazując niższe wskaźniki kardiotoxyczności, krwawień i biegunek w porównaniu z inhibitorami BTK pierwszej generacji. Tym samym akalabrutynib stanowi również bezpieczniejszą opcję dla pacjentów z chorobami współistniejącymi (np. z podwyższonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych).

Szczegółowe informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence® (akalabrutynib) tj. interwencji wnioskowanej, znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 9.1).

Skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych

Kluczowym badaniem klinicznym, w którym oceniano efektywność stosowania akalabrutynibu stosowanego w I linii leczenia (w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, jest badanie III fazy o akronimie **ECHO, stanowiące podstawę rejestracji akalabrutynibu we wnioskowanym wskazaniu** [1], [76].

Kluczowe informacje dotyczące metod przeprowadzenia ww. badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Metody przeprowadzenia badania ECHO, dotyczącego zastosowania akalabrutynibu stosowanego w I linii leczenia (w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT [1], [76].

Metodyka	Badanie ECHO
Typ badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, III fazy
Populacja - główne kryteria włączenia	- pacjenci w wieku ≥ 65 lat chłoniakiem z komórek płaszczka wymagającym terapii, - pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu MCL, - stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci, wobec których planowane było przeszczepienie komórek macierzystych.
Oceniane interwencje	<u>Grupa badana:</u> - akalabrutynib w dawce 100 mg 2 razy dobowo, podawany doustnie do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności w sposób ciągły, - bendamustyna 90 mg/m² dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu, podawana przez 6 cykli, - rytuksymab 375 mg/m² dożylnie w 1. dniu każdego cyklu, podawany przez 6 cykli. <u>Grupa kontrolna:</u> - placebo w dawce 100 mg 2 razy dobowo, podawane doustnie do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności w sposób ciągły, - bendamustyna 90 mg/m² dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu, podawana przez 6 cykli, - rytuksymab 375 mg/m² dożylnie w 1. dniu każdego cyklu, podawany przez 6 cykli. Długość każdego cyklu wynosiła 28 dni. <u>W obydwu grupach prowadzono terapię podtrzymującą rytuksymabem po zakończeniu leczenia indukcyjnego (wobec pacjentów, którzy uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie):</u> - rytuksymab 375 mg/m² dożylnie w 1. dniu każdego cyklu, podawany każdego parzystego cyklu od 8. do 30. cyklu.
Okres leczenia	Leczenie akalabrutynibem lub placebo prowadzono do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby. Rytuksymab podawany był maksymalnie do 30 cyklu. Pacjenci z grupy placebo mieli możliwość rozpoczęcia leczenia akalabrutynibem po progresji choroby.

ECOG - stan sprawności oceniany według ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; MCL - chłoniak z komórek płaszczka.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas wolny od progresji choroby (PFS). Drugorzędowymi punktami oceny skuteczności były wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*; ORR) i przeżycie całkowite (OS), oceniane przez niezależny komitet weryfikacyjny (ang. *Independent Review Committee*; IRC) [1], [76] według kryteriów klasyfikacji z Lugano z 2014 r. dotyczących chłoniaka nieziarnicznego u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL [15].

Ocena PFS według IRC została przeprowadzona po medianie czasu obserwacji wynoszącej 49,8 miesiąca. Po dalszych 6 miesiącach obserwacji od czasu przeprowadzenia pierwotnej analizy PFS i po medianie obserwacji wynoszącej 63,0 miesiąca, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup terapeutycznych. Łącznie odnotowano 218 zgonów: 105 (35,1%) w grupie Calquence® + BR i 113 (37,8%) w grupie placebo + BR [1].

W badaniu ECHO wykazano, że stosowanie akalabrutynibu w terapii skojarzonej z bendamustyną i rytuksymabem w I linii leczenia MCL u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT wiąże się z [1], [76]:

- **wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu i redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 27%;**
- **zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (o 24%).**

Tabela 10. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania ECHO, dotyczące zastosowania akalabrutynibu stosowanego w I linii leczenia (w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT [1], [76].

Punkt końcowy	Grupa badana: akalabrutynib w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, N=299	Grupa kontrolna: placebo w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, N=299	Parametr [95% CI] Wartość p
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); mediana [95% CI] (miesiące)	66,4 [55,1; nieocenialne]	49,6 [36,0; 64,1]	HR=0,73 [0,57; 0,94] p=0,016
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)			
Odpowiedź całkowita (CR) + odpowiedź częściowa (PR), n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)	RR*=1,03 [0,98; 1,10] p>0,05
Odpowiedź całkowita (CR)	199 (66,6)	160 (53,5)	RR*=1,24 [1,09; 1,42] p<0,05
Odpowiedź częściowa (PR)	73 (24,4)	103 (34,4)	RR*=0,71 [0,55; 0,91] p<0,05

*obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. HR - hazard względny, RR - ryzyko względne.

W analizie bezpieczeństwa wykazano, że:

- zdarzenia niepożądane w 3. lub wyższym stopniu nasilenia raportował podobny odsetek pacjentów w obydwu grupach (88,9% w grupie akalabrutynibu i 88,2% w grupie placebo),
- zdarzenia niepożądane w 5. stopniu nasilenia raportowało 12,1% pacjentów w grupie akalabrutynibu i 10,1% w grupie placebo,
- zdarzenia niepożądane uznane przez badacza jako związane z którymkolwiek ze stosowanych leków zgłosiło 94,6% chorych w grupie akalabrutynibu i 92,3% w grupie placebo,
- ciężkie zdarzenia niepożądane raportowało odpowiednio 69,0% i 62,0% chorych w grupie badanej i kontrolnej,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem zgłosiło 38,4% chorych w grupie akalabrutynibu i 33,3% w grupie placebo,

co wskazuje, że wprowadzenie do leczenia akalabrutynibu nie spowodowało znaczącego pogorszenia profilu bezpieczeństwa terapii [76].

Skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu stosowanego w monoterapii w leczeniu nawracającego/ opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu

Kluczowym badaniem klinicznym, w którym oceniano efektywność stosowania akalabrutynibu stosowanego w II lub kolejnych liniach leczenia w populacji dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu, jest badanie III fazy o akronimie **ACE-LY-004, stanowiące podstawę rejestracji akalabrutynibu we wnioskowanym wskazaniu** [1], [77].

Kluczowe informacje dotyczące metod przeprowadzenia ww. badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Metody przeprowadzenia badania ACE-LY-004, dotyczącego zastosowania akalabrutynibu stosowanego w II lub kolejnej linii leczenia (w monoterapii) w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym/ opornym na leczenie MCL [1], [77].

Metodyka	Badanie ACE-LY-004
Typ badania	Badanie nierandomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, II fazy
Populacja - główne kryteria włączenia	- dorośli pacjenci z nawracającym/ opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu, - pacjenci, którzy otrzymali wcześniej od 1. do 5. linii leczenia wobec MCL, - stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci, którzy otrzymali wcześniej leczenie inhibitorami BCR (w tym BTK) lub inhibitorami BCL-2.
Oceniane interwencje	<u>Grupa badana:</u> - akalabrutynib w dawce 100 mg 2 razy dobowo, podawany doustnie do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności w sposób ciągły.
Okres leczenia	Leczenie akalabrutynibem prowadzono do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby.

BCL- 2 - białka regulujące proces apoptozy, BCR - receptor komórek B, BTK - kinaza tyrozynowa Brutona, ECOG - stan sprawności oceniany według ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; MCL - chłoniak z komórek płaszczu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*; ORR) [1], [77] oceniany według kryteriów klasyfikacji z Lugano z 2014 r. dotyczących chłoniaka nieziarniczego u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL [15]. Dodatkowym kryterium oceny był czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*; DoR) [1], [77].

W badaniu ACE-LY-004 wykazano, że stosowanie akalabrutynibu w monoterapii w II lub kolejnej linii leczenia u dorosłych pacjentów z nawracającym/ opornym na leczenie MCL [1], [77] wiąże się **wysokim odsetkiem długotrwałej odpowiedzi na leczenie. W okresie obserwacji wynoszącym 15,2 miesiąca, 12-miesięczne wskaźniki czasu trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego wynosiły odpowiednio: 72%, 67% i 87%.**

Najbardziej aktualne wyniki badania przedstawiono w analizie końcowej (po 54 miesiącach) i zostały one przedstawione w poniższej tabeli [1].

Tabela 12. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania ACE-LY-004, dotyczącego zastosowania akalabrutynibu stosowanego w II lub kolejnej linii leczenia (w monoterapii) w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym/ opornym na leczenie MCL [1], [77].

Punkt końcowy	Grupa badana: akalabrutynib w monoterapii, N=124
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)	
Odpowiedź całkowita (CR) + odpowiedź częściowa (PR), n (%) [95% CI]	101 (81,5%) [73,5; 87,9]
Odpowiedź całkowita (CR)	59 (47,6%) [38,5; 56,7]
Odpowiedź częściowa (PR)	42 (33,9%) [25,6; 42,9]
Czas trwania odpowiedzi (DoR), mediana (miesiące)	28,6 [17,5; 39,1]

Zastosowana terapia wiązała się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy (38%), biegunka (31%), zmęczenie (27%) i bóle mięśni (21%). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących w 3. lub wyższym stopniu nasilenia należały: neutropenia (10%), anemia (9%) i zapalenie płuc (5%). W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 13,8 miesiąca, z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało 6% chorych [77].

Z uwagi na brak bezpośredniego porównania pomiędzy zastosowaniem akalabrutynibu i ibrutynibu w leczeniu nawracającego/ opornego na leczenie MCL, przeprowadzone zostało porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*; MAIC). Wyniki tego porównania wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa ibrutynibu i akalabrutynibu w zakresie ryzyka wystąpienia neutropenii, zapalenia płuc, anemii i nadciśnienia o ≥ 3 stopniu nasilenia, oraz istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia migotania przedsionków i trombocytopenii w stopniu nasilenia ≥ 3 w wyniku zastosowania akalabrutynibu. W zakresie skuteczności nie wykazano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi inhibitorami BTK [115].

Akalabrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona drugiej generacji, cechujący się korzystniejszym profilem farmakokinetycznym, mniejszą interakcją z innymi lekami, szybkim wchłanianiem doustnym, krótkim okresem półtrwania w osoczu i wyższą selektywnością względem inhibitorów BTK pierwszej generacji (np. ibrutynib). Powoduje mniej działań niepożądanych związanych z działaniem na inne kinazy tyrozynowe niż BTK (np. na TEC, EGFR, ITK), a korzystniejszy profil farmakokinetyczny przekłada się na korzystniejszy profil bezpieczeństwa, wykazując niższe ryzyko kardi toksyczności, krwawień i biegunk w porównaniu z inhibitorami BTK pierwszej generacji.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność akalabrutynibu wśród pacjentów z nieleczonym wcześniej chłoniakiem z komórek płaszczka, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do stosowania inhibitora BTK. Udostępnienie akalabrutynibu wśród tych chorych

zapewni wykorzystanie inhibitora BTK szerszemu gronu pacjentów niż ma to miejsce obecnie (dostępne tylko w kolejnych liniach leczenia), co powinno przełożyć się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do ibrutynibu w programie B.12. (pacjenci kwalifikujący się do 1 linii leczenia).

Podsumowując, chłoniak z komórek płaszczka charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem, a każda kolejna linia terapii wiąże się coraz krótszymi okresami remisji. W grupie pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, opcje leczenia są ograniczone, a stosowane łagodniejsze schematy immunochemioterapii wiązą się z większym ryzykiem nawrotu. Wprowadzenie akalabrutynibu do leczenia bendamustyną i rytuksymabem już w pierwszej linii terapii prowadzi do istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa terapii.

W populacji pacjentów, u których nastąpił nawrót chłoniaka z komórek płaszczka po wcześniejszym leczeniu, zastosowanie akalabrutynibu w monoterapii pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka długotrwałej odpowiedzi na leczenie, a terapia jest dobrze tolerowana przez pacjentów, co jest szczególnie istotne, ponieważ w dalszych liniach leczenia główne obciążenia dla pacjentów wynikają z działań niepożądanych stosowanej terapii.

Biorąc pod uwagę, że zapewnienie skuteczniejszego leczenia na jak najwcześniejszym etapie leczenia może potencjalnie prowadzić do największych długoterminowych korzyści dla pacjentów, poszerzenie gamy dostępnych do zastosowania opcji leczenia we wnioskowanej populacji pacjentów zwiększyłoby dostęp do efektywnej terapii o korzystnym profilu bezpieczeństwa, poprawiającej rokowania pacjentów.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej - akalabrutynibu w postaci tabletek (produkt leczniczy Calquence®) stosowanego u dorosłych pacjentów w terapii chłoniaka z komórek płaszczka:

- w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w I linii leczenia (wobec pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych - ASCT),
- w monoterapii w leczeniu nawracającej lub opornej na leczenie choroby (II lub kolejna linia terapii),

brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [84] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2023 roku [83], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W pierwszym etapie, jako potencjalne komparatory dla akalabrutynibu, stosowanego zarówno w I jak i w dalszych liniach leczenia chłoniaka z komórek płaszczka u osób dorosłych, rozważono wszystkie substancje czynne, wymienione w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej, polskich i światowych jak również refundowane w Polsce.

Leczenie I linii chłoniaka z komórek płaszczka u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT)

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w indukcji zalecane są schematy immunochemioterapeutyczne oparte na rytuksymabie. Schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) jest najczęściej zalecanym schematem immunochemioterapii w wytycznych klinicznych [51], [52], [53] jednak rekomendowane są również schematy: VR-CAP (bortezomib + rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + prednizon) [51], [53], R-CHOP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + prednizon) [51], [53] lenalidomid + rytuksymab [51], R-BAC (rytuksymab + bendamustyna + cytarabina) [53]. Najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN) jako preferowany schemat w leczeniu I linii MCL zalecają stosowanie akalabrutynibu w skojarzeniu z BR [51].

Spośród leków wchodzących w skład powyższych schematów terapeutycznych w Polsce refundowane są:

- w rozpoznaniu C85.7 - rytuksymab, cyklofosamid, cytarabina, doksorubicyna, winkrystna (leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii),
- w zakresie wskazań objętych refundacją - prednizon (nowotwory złośliwe),
- bendamustyna, w rozpoznaniu C85.7 - w przypadku chłoniaków z komórek płaszczu, w I linii w przypadku przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny [66].

Lenalidomid refundowany jest w przypadku rozpoznania C85.7 tylko w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu, natomiast bortezomib nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu. Akalabrutynib refundowany jest natomiast tylko w ramach programu lekowego B.79 - LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1) [66]. Zatem z grona komparatorów zostały wykluczone schematy chemioterapii, w których stosowane są leki nierefundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu - VR-CAP (brak refundacji bortezomibu) i lenalidomid + rytuksymab (brak refundacji lenalidomidu w I linii leczenia).

Akalabrutynib jest lekiem należącym do grupy kowalencyjnych inhibitorów BTK i jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych [1]. Ponieważ zarejestrowane wskazanie dotyczy stosowania akalabrutynibu w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, najbardziej uzasadnionym komparatorem byłoby uwzględnienie innego inhibitora BTK w skojarzeniu z BR. Jednak zarówno ibrutynib [67] jak i zanubrutynib [68], należące do grupy kowalencyjnych inhibitorów BTK nie posiadają zarejestrowanych wskazań w leczeniu I linii pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu i nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu. W związku z powyższym, leki z grupy inhibitorów BTK zostały wykluczone z grona komparatorów.

Wnioskowaną interwencję w I linii terapii MCL stanowi zastosowanie akalabrutynibu w skojarzeniu ze standardem terapeutycznym (bendamustyna + rytuksymab) w opinii ekspertów klinicznych. Uwzględniając refundację w Polsce, bendamustyna jest refundowana w przypadku przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny, do których należy doksorubicyna wchodząca w skład schematu R-CHOP [66]. Należy zatem oczekiwać, że do terapii BR kwalifikowani będą jedynie pacjenci, u których zastosowanie schematu R-CHOP opartego na antracyklinach jest przeciwwskazane, w związku z czym ten schemat chemioterapii nie będzie stanowił odpowiedniego komparatora dla wnioskowanej interwencji.

Biorąc pod uwagę, że w przypadku rozpatrywanej interwencji cały schemat w ramach I linii leczenia składa się z etapu indukcji (akalabrutynib+bendamustyna+rytuksymab) a następnie leczenia podtrzymującego rytuksymabem (zalecanego w zidentyfikowanych wytycznych), za najodpowiedniejsze

komparatory powinny zostać uznane jedynie schematy składające się z etapu indukcji i leczenia podtrzymującego, ponieważ z największym prawdopodobieństwem będą w praktyce zastępowały wnioskowana interwencję. W przypadku schematu R-BAC (rytuksymab + bendamustyna + cytarabina) wymienianego jedynie przez brytyjskie wytyczne [53], po zakończeniu etapu indukcji nie jest zalecana terapia podtrzymująca rytuksymabem. Zatem do terapii schematem R-BAC bez leczenia podtrzymującego będą kwalifikowani pacjenci niewymagający leczenia podtrzymującego, zatem z innej subpopulacji niż kwalifikująca się w praktyce do leczenia wnioskowana interwencją, stąd schemat R-BAC został wykluczony z grona komparatorów.

Z uwagi na zarejestrowane wskazanie dla akalabrutynibu, który stosowany jest z BR, a więc traktowany jako lek dodany (ang. *add-on*), **za jedyny uzasadniony wybór komparatora dla akalabrutynibu w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu I linii MCL u pacjentów niekwalifikujących się ASCT uznano stosowanie bendamustyny i rytuksymabu.** Należy podkreślić, że decyzja o wyborze leczenia schematem BR oznacza, że u chorego stosowanie innych schematów chemioterapeutycznych opartych na antracyklinach jest przeciwwskazane/nieodpowiednie.

Należy również podkreślić, że francuska agencja HAS, która rozpatrywała akalabrutynib w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z MCL niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, również wybrała na komparator schemat obejmujący podawanie bendamustyny i rytuksymabu [107].

Leczenie II i kolejnej linii chłoniaka z komórek płaszczka (nawracający i oporny na leczenie MCL)

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu II i kolejnych linii terapii chłoniaka z komórek płaszczka w pierwszej kolejności zalecane są kowalencyjne inhibitory BTK w monoterapii [51], [52], [53], w tym akalabrutynib, ibrutynib i zanubrutynib.

Ibrutynib posiada zarejestrowane wskazanie w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka [67]. Amerykańska FDA zarejestrowała zanubrutynib w leczeniu pacjentów z MCL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię terapii [69], europejska EMA jak dotąd (maj 2025) nie zatwierdziła jego stosowania w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka [68] i lek ten nie jest jeszcze przedmiotem oceny EMA [116].

Ibrytynib w monoterapii jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.12.FM „LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) - część III.A. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)”. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji, do programu włączani są pacjenci z MCL, u których nastąpiła progresja lub oporność na wcześniejsze leczenie i u których zastosowano wcześniej co najmniej 1. linię leczenia. Zgodnie z

proponowanym programem lekowym, akalabrutynib będzie włączony do tego samego programu lekowego B.12.FM „LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) – część IV. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)”.

W związku z powyższym, **za jedyny uzasadniony komparator dla akalabrutynibu w monoterapii w leczeniu II lub kolejnej linii leczenia** ze względu na zarejestrowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej i refundację w Polsce uznano **zastosowanie ibrutynibu w monoterapii**.

Amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu II lub kolejnej linii zalecają również lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem [51], rozpatrywany również w wytycznych SITC [54] i kanadyjskich (AHS) [52]. W Polsce, lenalidomid stosowany jest w rozpoznaniu C85.7 - w przypadku: leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka oraz leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Należy jednak podkreślić, że mechanizm działania lenalidomidu jest inny od akalabrutynibu. Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), która jest częścią sygnałową receptora antygenu limfocyta B i szlaków receptora cytokiny [1]. Lenalidomid natomiast wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, co prowadzi ubikwitynacji i następnie degradacji białek będących czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym [117]. Lenalidomidnie jest refundowany w ramach programu lekowego, w ramach którego wnioskowane jest finansowanie akalabrutynibu. Wybór ibrutynibu jako komparatora jest również zgodny z wyborem australijskiej Agencji PBAC, która pozytywnie rozpatrzyła finansowanie akalabrutynibu w II i kolejnych liniach terapii MCL [103].

Zastosowanie niekowalencyjnych inhibitorów BTK i terapia CAR-T są zalecane w wytycznych praktyki klinicznej jako opcje terapeutyczne zarezerwowane dla dalszych linii leczenia MCL. Terapie te są rekomendowane dopiero w przypadku nawrotu choroby po leczeniu kowalencyjnymi BTK [51], [52], [53], [54], co wyklucza możliwość ich wyboru jako komparatory dla akalabrutynibu (który jest zarejestrowany u pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK). Terapia CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu jest refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.12.FM „LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) - część III.B. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7) - TERAPIA CAR-T”, jednak kryterium włączenia do programu jest zastosowanie co najmniej dwóch wcześniejszych systemowych linii leczenia, w tym inhibitora BTK. Oznacza to, że terapia CAR-T stosowana jest w praktyce jako kolejna linia terapii, po wcześniejszym zastosowaniu akalabrutynibu lub ibrutynibu. Niekowalencyjny inhibitor BTK (pirtobrutynib) posiada zarejestrowane wskazanie do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych wcześniej inhibitorem BTK [70] i w

takim wskazaniu był analizowany w opracowaniu AOTMiT [71], dodatkowo na chwilę obecną nie jest refundowany w Polsce w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka [66].

Podsumowując, jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym Calquence® (akalabrutynib), stosowanym w:

- **skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu I linii chłoniaka z komórek płaszczka u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych wybrano stosowanie bendamustyny i rytuksymabu.**
- **monoterapii w leczeniu II lub kolejnych linii chłoniaka z komórek płaszczka wybrano stosowanie ibrutynibu w monoterapii.**

Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia onkologicznego u chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS),
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS),
 - ryzyko zgonu,
 - odpowiedź na leczenie, w tym całkowita (CR), częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), obiektywna odpowiedź na leczenie (CR+PR), wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD);
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*; DoR) i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
 - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich),
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jest jako czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i **stanowi złoty standard w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii onkologicznej**. OS jest łatwy w ocenie i nie podlega interpretacji badacza, jednak mają na niego wpływ terapie stosowane u chorego po zakończeniu udziału w badaniu a wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego wymaga włączenia dużej liczby pacjentów do badania oraz długiego okresu obserwacji [85].

Czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS) definiowany jest jako czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu, a więc zdarzeń stanowiących istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej [85], [86], [87]. W przypadku, gdy PFS stanowi główny punkt końcowy badania, skutkuje to mniejszą liczbą pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszym okresem obserwacji w badaniu, w porównaniu z sytuacją, gdy główny punkt końcowy stanowi OS. Na wyniki PFS nie wpływa możliwość przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego po wystąpieniu progresji choroby do grupy przyjmującej badany lek, jak również kolejne terapie stosowane u pacjenta. Dodatkowo, PFS oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych.

W związku z tym, że populację stanowią pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych, ważnym celem terapii jest **uzyskanie odpowiedzi na leczenie, a także jej jak najdłuższe utrzymanie**. W badaniach klinicznych dotyczących chłoniaków postęp choroby jest oceniany najczęściej przez lokalnego lekarza na podstawie klasyfikacji Lugano [15]. Aby uniknąć subiektywności w ocenie lokalnych badaczy, agencje regulacyjne zwykle wymagają dodatkowej analizy przeprowadzonej przez zaślepioną, niezależną komisję oceniającą (ang. *blinded independent central review*, BICR) w celu potwierdzenia wiarygodności wyników uzyskanych na podstawie oceny badacza. Wysoka zgodność wyników uzyskanych przez badaczy i zamaskowaną komisję oceniającą świadczy o wiarygodności uzyskanych rezultatów [89].

Podczas terapii onkologicznej **jakość życia** chorych ma szczególnie duże znaczenie w związku z działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz z dolegliwościami związanymi z przebiegiem choroby. Istotne jest, aby w przypadku wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej jakość życia pacjentów w trakcie terapii nie ulegała pogorszeniu z powodu działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem danego leku. W związku z powyższym, jakość życia chorych również stosowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii [88].

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

6.1. AKALABRUTYNIB I KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT, w sprawie finansowania u dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza ze środków publicznych akalabrutynibu (stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w terapii I linii oraz w monoterapii w leczeniu II lub kolejnych linii, jak również komparatora w leczeniu II linii – ibrutynibu.

Tabela 13. Akalabrutynib i komparator w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia dorosłych pacjentów w ramach terapii I lub kolejnych linii terapii chłoniaka z komórek płaszcza, z zastosowaniem akalabrutynibu lub ibrutynibu (maj 2025).

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia/stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
Akalabrutynib stosowany wraz z bendamustyną i rytuksymabem w I linii leczenia [interwencja wnioskowana]	Brak opinii [56] Zidentyfikowane stanowiska odnoszą się jedynie do leczenia akalabrutynibem wskazań niestanowiących przedmiotu niniejszej analizy.	Brak opinii/rekomendacji [56] Zidentyfikowane rekomendacje odnoszą się jedynie do leczenia akalabrutynibem wskazań niestanowiących przedmiotu niniejszej analizy.
Akalabrutynib (stosowany w monoterapii) w II i dalszych liniach terapii [interwencja wnioskowana]		
Ibrutynib [komparator]	Negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku [57] Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195144, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (ICD-10: C85.7, C83.1). Główne argumenty decyzji: Brak wykazania istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy ibrutynibem a komparatorem.	Negatywna rekomendacja nr 1/2017 z dnia 13 stycznia 2017 r. [58] Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt. w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (ICD-10: C85.7, C83.1). Decyzja była oparta głównie o wątpliwości dotyczące przedstawionego porównania pośredniego, wiarygodność zewnętrzną w odniesieniu do włączonej populacji i

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia/stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	• Brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego pomiędzy ibrutynibem a komparatorem. • Liczne ograniczenia dotyczące przeprowadzonego porównania pośredniego. • Niefektywność kosztowa.	zastrzeżenia do przedstawionej analizy kosztowej.
	Pozytywna opinia Rady Przejrzystości nr 317/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku w sprawie oceny jakości opublikowanych dowodów naukowych oraz siły interwencji ocenionej w porównaniu do poprzedniej oceny oraz opinii czy dowody te wpływają na wcześniejsze wnioskowanie dla substancji czynnej ibrutynib we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka [59]. Rada Przejrzystości uznała za zasadną zmianę uprzedniego stanowiska Rady dotyczącego leku Imbruvica, zawierającego substancję czynną ibrutynib, kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1), w oparciu o aktualne dostępne dowody, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka RSS obniżającego koszty stosowania leku do poziomu efektywności kosztowej.	Brak opinii/rekomendacji [56]
	Pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2022 z dnia 28 listopada 2022 r. [60] Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Imbruvica (ibrutinibum), w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uznała zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i proponuje jego pogłębienie co najmniej do poziomu gwarantującego efektywność kosztową leczenia. Rada nie zgłosiła uwag do projektu programu lekowego.	Pozytywna rekomendacja nr 119/2022 z dnia 30 listopada 2022 r. [61] Prezes Agencji rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib), w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7), pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który umożliwi zmniejszenie całkowitego wpływu na budżet płatnika.

AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Akalabrutynib jak dotychczas nie był poddany ocenie przez AOTMiT w rozpatrywanych wskazaniach, tj.:

- w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, w terapii I linii dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, niekwalifikujących się do ASCT,
- w monoterapii w leczeniu II i kolejnych linii terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Komparator, tj. ibrutynib stosowany w terapii opornego lub nawrotowego (II lub kolejna linia terapii) chłoniaka z komórek płaszczka uzyskał w roku 2022 pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości [60] i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT [61] dotyczące objęcia refundacją w ramach programu lekowego „IBRUTYNIB W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (ICD-10: C85.7)”

6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej tj.:

- akalabrutynibu stosowanego:
 - w leczeniu I linii (w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem),
 - w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MCL (w monoterapii) - II lub kolejna linia terapii,
- komparatora - ibrutynibu stosowanego w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MCL.

Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Oceniana interwencja oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) u dorosłych pacjentów zarówno w leczeniu I linii jak również w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL (maj 2025).

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC)</i>	Akalabrutynib (stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w I linii leczenia [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [90] CADTH prowadzi ocenę zasadności finansowania akalabrutynibu w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych	Spodziewana data publikacji - wrzesień 2025
	Akalabrutynib (stosowany w monoterapii) w II i kolejnych liniach terapii [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w analizowanym wskazaniu [91]	-
	Ibrutynib (stosowany w monoterapii) w II lub dalszych liniach leczenia [komparator]	Pozytywna rekomendacja [92] Komitet Ekspertów (pERC) rekomenduje refundację ibrutynibu w leczeniu pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Terapia jest wskazana wobec pacjentów w dobrym stanie ogólnym i do czasu progresji choroby/nieakceptowalnej toksyczności	Lipiec 2016
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Akalabrutynib (stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w I linii leczenia [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [93] NICE prowadzi ocenę zasadności finansowania akalabrutynibu w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych)	Spodziewana data publikacji - sierpień 2025

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Akalabrutynib (stosowany w monoterapii) w II i kolejnych liniach terapii [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [94] NICE prowadzi ocenę zasadności finansowania akalabrutynibu w monoterapii w nawracającym lub opornym na leczenie MCL	Spodziewana data publikacji - nie podano
	Ibrutynib (stosowany w monoterapii) w II lub dalszych liniach leczenia [komparator]	Pozytywna rekomendacja [95] Agencja rekomenduje finansowanie ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL, tylko jeśli: - pacjenci otrzymali wcześniej tylko jedną linię terapii oraz - firma zapewni lek z rabatem uzgodnionym w umowie o dostępie komercyjnym	Styczeń 2018
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Akalabrutynib (stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w I linii leczenia [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w analizowanym wskazaniu [96]	-
	Akalabrutynib (stosowany w monoterapii) w II i kolejnych liniach terapii [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w analizowanym wskazaniu [96]	-
	Ibrutynib (stosowany w monoterapii) w II lub dalszych liniach leczenia [komparator]	Pozytywna rekomendacja [97] Agencja rekomenduje finansowanie ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL u pacjentów dorosłych	Lipiec 2016
<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	Akalabrutynib (stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w I linii leczenia [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w analizowanym wskazaniu [98]	-
	Akalabrutynib (stosowany w monoterapii) w II i kolejnych liniach terapii [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w analizowanym wskazaniu [98]	-
	Ibrutynib (stosowany w monoterapii) w II lub dalszych liniach leczenia [komparator]	Negatywna rekomendacja [99] Agencja nie zaleca refundacji po przedłożonej cenie ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL z powodu braku wykazania efektywności kosztowej	Październik 2015
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Akalabrutynib (stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w I linii leczenia [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w analizowanym wskazaniu [100]	-
	Akalabrutynib (stosowany w monoterapii) w II i kolejnych liniach terapii [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w analizowanym wskazaniu [100]	-
	Ibrutynib (stosowany w monoterapii) w II lub dalszych liniach leczenia [komparator]	Ocena Agencji [101] zastąpiona przez ocenę wydaną przez NICE [95]	-

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Akalabrutynib (stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w I linii leczenia [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w analizowanym wskazaniu [102]	-
	Akalabrutynib (stosowany w monoterapii) w II i kolejnych liniach terapii [interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [103] Agencja rekomenduje finansowanie akalabrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL, wobec pacjentów: -którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia, -ze stanem sprawności 0 lub 1 w skali WHO. Decyzja podjęta w oparciu o minimalizację kosztów względem ibrutynibu	Lipiec 2021
	Ibrutynib (stosowany w monoterapii) w II lub dalszych liniach leczenia [komparator]	Pozytywna rekomendacja [104] Agencja rekomenduje finansowanie ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL u pacjentów ze stanem sprawności 0 lub 1 w skali WHO.	Marzec 2018
		Negatywne rekomendacje [105], [106] Agencja nie zaleca refundacji ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL z powodu zbyt wysokich kosztów terapii	Listopad 2016 [105], 2017 [106]
Haute Autorité de Santé (HAS)	Akalabrutynib (stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w I linii leczenia [interwencja wnioskowana]	Negatywna rekomendacja [107] Agencja odmówiła udzielenia zgody na wcześniejszy dostęp dla leku specjalistycznego Calquence® (akalabrutynibu) we wskazaniu „w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z MCL niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych”	Marzec 2025
	Akalabrutynib (stosowany w monoterapii) w II i kolejnych liniach terapii [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w analizowanym wskazaniu [108]	-
	Ibrutynib (stosowany w monoterapii) w II lub dalszych liniach leczenia [komparator]	Pozytywne rekomendacje [109], [110] Agencja rekomenduje finansowanie ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL u pacjentów dorosłych	Lipiec 2015 [109], maj 2017 [110]
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Akalabrutynib (stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w I linii leczenia [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w analizowanym wskazaniu [111]	-
	Akalabrutynib (stosowany w monoterapii) w II i kolejnych liniach terapii [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w analizowanym wskazaniu [111]	-
	Ibrutynib (stosowany w monoterapii) w II lub dalszych liniach leczenia [komparator]	Pozytywna rekomendacja [112] Agencja pozytywnie oceniła zastosowanie ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL	Lipiec 2016

Akalabrutynib (stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w I linii leczenia

Na chwilę obecną (maj 2025) dwie Agencje (CADTH [90] i NICE [93]) prowadzą ocenę zasadności finansowania akalabrutynibu w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych (spodziewana data wydania decyzji: sierpień-wrzesień 2025). Francuska HAS odmówiła udzielenia zgody na wcześniejszy dostęp dla akalabrutynibu w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z MCL niekwalifikujących się do ASCT [107]. Pozostałe Agencje nie prowadziły dotychczas oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w leczeniu I linii chłoniaka z komórek płaszczka.

Akalabrutynib (stosowany w monoterapii) w leczeniu II lub kolejnych linii leczenia

Kanadyjska CDA-AMC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania akalabrutynibu w leczeniu nawracającego (co najmniej jedna wcześniejsza linia terapii) lub opornego na leczenie MCL u pacjentów ze stanem sprawności 0-1 w skali WHO [103]. Ocena akalabrutynibu stosowanego w leczeniu II lub kolejnej linii terapii prowadzona jest obecnie przez brytyjską NICE [94]. Pozostałe Agencje nie prowadziły dotychczas oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w leczeniu II lub kolejnych linii chłoniaka z komórek płaszczka.

Ibrutynib (stosowany w monoterapii) w leczeniu II lub kolejnych linii leczenia

Pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji ibrutynibu w leczeniu pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL wydały: kanadyjska CADHT [92], brytyjska NICE [95], szkocka SMC [97], australijska PBAC [104] (w roku 2018), francuska HAS [109], [110] i niemiecka G-BA [112]. Ocena walijskiej Agencji AWMSG [101] zastąpiona została przez ocenę wydaną przez NICE [95]. Jedynie NCPE wydała negatywną rekomendację dotyczącą refundacji ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL z powodu braku wykazania efektywności kosztowej (rok 2015).

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka produktu leczniczego Calquence® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf (sierpień 2025).
- [2] Proponowany zmodyfikowany Program lekowy B.12.FM „LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) - część IV. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)”
- [3] Domańska-Czyż. Chłoniak z komórek płaszczu - współczesne możliwości lecznicze. *Onkol. Prak. Klin.* 2005; 1(2):96-108.
- [4] Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczu - współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Hematologia.* 2010; 1(4):330-341.
- [5] <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.VI.H.2.3> (maj 2025).
- [6] Jurczak W, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczu - optymalne podejście do leczenia w świetle wyników badań klinicznych. *Onkol. Prak. Klin.* 2007; 3(5):254-258.
- [7] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I i wsp. The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36(7):1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2> (maj 2025).
- [8] Campo E, Jaffe ES, Cook JR i wsp. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. *Blood.* 2022;140(11):1229-1253. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851> (maj 2025).
- [9] Silkenstedt E, Dreyling M. Mantle cell lymphoma-Update on molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Hematol. Oncol.* 2023; 41(S1):36-42.
- [10] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (maj 2025).
- [11] AOTMiT. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/081/AWA/OT.4231.42.2022_Imbruvica_MCL_16112022_BI_P_REOPTR.pdf (maj 2025).
- [12] Portal Orphanet. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/52416?name=Mantle%20cell%20lymphoma&mode=name> (maj 2025).
- [13] Szumera-Ciećkiewicz A, Prochorec-Sobieszek M. Najważniejsze zmiany w diagnostyce agresywnych chłoniaków z komórek B według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2017 roku. *Hematol.* 2018; 9(1):1-14.
- [14] Smedby KE, Hjalgrim H i wsp. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol.* 2011;n21(5):293-298.
- [15] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF i wsp. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non Hodgkin lymphoma- the Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3059-3068.
- [16] Lech-Marańda E, Warzocha K. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina - rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. *Hematologia.* 2015. 6(3):223-232.
- [17] Hoster E, Dreyling M, Klapper W i wsp. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008; 111(2):558-565.
- [18] Hoster E, Rosenwald A, Berger F i wsp. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1386–1394. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2015.63.8387> (maj 2025).
- [19] https://qxmd.com/calculate/calculator_149/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis# (maj 2025).
- [20] Jurczak W, Długosz-Danecka M. Chłoniak z komórek płaszczu - rola terapii celowanych. *Acta Haematologica Polonica.* 2019. 50(3); 116–120.
- [21] Karmali R, Switchenko JM, Goyal S i wsp. Multi-center analysis of practice patterns and outcomes of younger and older patients with mantle cell lymphoma in the rituximab era. *Am J Hematol.* 2021; 96:1374-1384.
- [22] Monga N, Tam C, Garside J i wsp. Clinical efficacy and safety of first-line treatments in patients with mantle cell lymphoma: A systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021; 158:103212.

- [23] Minson A, Hamad N, Di Ciaccio P i wsp. Death from mantle cell lymphoma limits sequential therapy, particularly after first relapse: Patterns of care and outcomes in a series from Australia and the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2024; 204:548-554.
- [24] Dlugosz-Danecka M, Krawczyk K, Ochrem B i wsp. The necessity of post-induction therapy in mantle cell lymphoma patients: A multicenter retrospective real-world analysis by Polish Lymphoma Research Group (PLRG). *Postepy Hig Med Dosw* 2019; 73:303-309.
- [25] Xie S, Yu Z, Feng A i wsp. Analysis and prediction of relative survival trends in patients with non-Hodgkin lymphoma in the United States using a model-based period analysis method. *Front Oncol.* 2022; 12:942122.
- [26] Kumar A, Sha F, Toure A i wsp. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J.* 2019; 9:50.
- [27] Robak T, Smolewski P, Robak P i wsp. Mantle cell lymphoma: therapeutic options in transplant-ineligible patients. *Leuk Lymphoma.* 2019:1-13.
- [28] Hershkovitz-Rokah O, Pulver D, Lenz G i wsp. Ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma: clinical, molecular and treatment aspects. *Br J Haematol.* 2018; 181:306-319.
- [29] EPAR.https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/jaypirca-epar-risk-management-plan_en.pdf#page=9&zoom=100,92,160 (maj 2025).
- [30] ChPL Tecartus®. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf (maj 2025).
- [31] Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14(4):219-232.
- [32] Fichtner M, Dreyling M, Binder M i wsp. The role of B cell antigen receptors in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1):164.
- [33] Ferlay J, Ervik M, Lam F i wsp. Global Cancer Observatory: Cancer Today Lyon, France: International Agency for Research on Cancer., 2024. <https://gco.iarc.who.int/today> (maj 2025).
- [34] IHME. Non-Hodgkin Lymphoma-Level 3 cause, 2021. <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-non-hodgkin-lymphoma-level-3-disease> (maj 2025).
- [35] GLOBOCAN: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/12-gallbladder-fact-sheet.pdf>
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf> (maj 2025).
- [36] Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN i wsp. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood.* 2014; 124(8):1288-1295.
- [37] Issa DE, van de Schans SA, Chamuleau ME i wsp. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010. *Haematologica.* 2015; 100:525-533.
- [38] Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadie M i wsp. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique.* 2016; 64(2):103-112.
- [39] Leux C, Maynadie M, Troussard X i wsp. Mantle cell lymphoma epidemiology: A population-based study in France. *Ann Hematol* 2014; 93(8):1327-1333.
- [40] Smith A, Crouch S, Lax S i wsp. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2015; 112:1575-1584.
- [41] Epperla N, Hamadani M, Fenske TS i wsp. Incidence and survival trends in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018; 181(5):703-706.
- [42] Fu S, Wang M, Lairson DR i wsp. Trends and variations in mantle cell lymphoma incidence from 1995 to 2013: A comparative study between Texas and National SEER areas. *Oncotarget.* 2017; 8(68):112516-112529.
- [43] Ye X, Mahmud S, Skrabek P i wsp. Long-term time trends in incidence, survival and mortality of lymphomas by subtype among adults in Manitoba, Canada: A population-based study using cancer registry data. *BMJ Open.* 2017 ;7(7).
- [44] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR i wsp. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:443-459.

- [45] Van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ i wsp. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. *Int J Cancer* 2014; 135(9):2146-2156.
- [46] Chihara D, Ito H, Matsuda T i wsp. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol* 2014; 164(4):536-545.
- [47] Ekberg S, K ES, Glimelius I i wsp. Trends in the prevalence, incidence and survival of non-Hodgkin lymphoma subtypes during the 21st century - a Swedish lymphoma register study. *Br J Haematol* 2020; 189(6):1083-1092.
- [48] Anglin P, Elia-Pacitti J, Eberg M i wsp. Estimating the Associated Burden of Illness and Healthcare Utilization of Newly Diagnosed Patients Aged >=65 with Mantle Cell Lymphoma (MCL) in Ontario, Canada. *Curr Oncol.* 2023; 30(6):5529-5545.
- [49] Hester LL, Park SI, Wood WA i wsp. Cause-specific mortality among Medicare beneficiaries with newly diagnosed non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Cancer.* 2019; 125(7):1101-1112.
- [50] Fu S, Wang M, Zhao H i wsp. Comparative Effectiveness of Chemotherapy, Rituximab, and Bendamustine in Medicare Beneficiaries With Mantle-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma, Myeloma and Leuk.* 2019; 19(11):e616-e623.
- [51] NCCN Guidelines Version 2.2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (maj 2025).
- [52] Lymphoma. Clinical Practice Guideline LYHE-002 V20. March 2025.
- [53] Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R i wsp. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2024; 204(1):108-126.
- [54] Neelapu SS, Adkins S, Ansell SM i wsp. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2020; 8:e001235.
- [55] Dreyling M, Campo E, Hermine O i wsp. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28 (Suppl 4): iv62-iv71.
- [56] AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/> (maj 2025).
- [57] AOTMiT. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/SRP/U_1_1_170109_stanowisko_1_Imbruvica_w_ref.pdf (maj 2025).
- [58] AOTMiT. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/REK/RP_1_2017_Imbruvica_MKP.pdf (maj 2025).
- [59] AOTMiT. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/193/ORP/U_45_455_181203_opinia_317_ibrutynib_chloniak_31s.pdf (maj 2025).
- [60] AOTMiT. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/081/SRP/U_47_307_28112022_s_116_Imbruvica_ibrutynib_um_art_35.pdf (maj 2025).
- [61] AOTMiT. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/081/REK/2022%2011%2030%20BP%20RP%20nr%20119_2022%20Imbruvica%20publikacja_BIP.pdf (maj 2025).
- [62] Portal Orphanet
<https://www.orpha.net/pl/disease/detail/52416?name=ch%C5%82oniak%20z%20kom%C3%B3rek%20p%C5%82aszcza&mode=name> (maj 2025).
- [63] Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 parlamentu europejskiego i rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/ALL/?uri=CELEX%3A32000R0141> (maj 2025)
- [64] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-152014dgl,6066.html> (maj 2025).
- [65] <https://www.gov.pl/attachment/b5f91f8f-cf1d-45ba-b3ea-2bead5cb6e2d> (maj 2025)
- [66] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2025 roku.
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> (maj 2025).
- [67] Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf (maj 2025).

- [68] Charakterystyka produktu leczniczego Brukinsa® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf (maj 2025).
- [69] FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/213217s015lbl.pdf (maj 2025).
- [70] Charakterystyka produktu leczniczego Jaypirca®. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_pl.pdf (maj 2025).
- [71] AOTMiT. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2018%202023%20TLI%20Jaypirca%20BIP_REOPTR.pdf (maj 2025).
- [72] Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A i wsp. Lenalidomide-bendamustine-rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016; 128(14):1814-1820.
- [73] Harrington BK, Gulrajani M, Covey T i wsp. ACP-196 Is a Second Generation Inhibitor of Bruton Tyrosine Kinase (BTK) with Enhanced Target Specificity. *Blood*. 2015; 126:2908.
- [74] Barf T, Covey T, Izumi R i wsp. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017; 363:240-252.
- [75] Levade M, David E, Garcia C i wsp. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*. 2014; 124:3991-3995.
- [76] Wang M, Salek D, Belada D i wsp. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025 May 1:101200JCO2500690. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO-25-00690> (maj 2025).
- [77] Wang M, Rule S, Zinzani PL i wsp. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018; 391(10121):659-667.
- [78] Monga N, Garside J, Davids MS i wsp. Systematic Literature Review of Economic Evaluations, Costs/Resource Use, and Quality of Life in Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Pharmacoecoon Open*. 2021; 5:175-186.
- [79] Goyal RK, Jain P, Nagar SP i wsp. Real-world evidence on survival, adverse events, and health care burden in Medicare patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62:1325-1334.
- [80] Izutsu K, Ando K, Ennishi D i wsp. Safety and antitumor activity of acalabrutinib for relapsed/refractory B-cell malignancies: A Japanese phase I study. *Cancer Sci*. 2021; 112:2405-2415.
- [81] Ito D, Feng C, Fu C i wsp. Health resource utilization and costs of care for adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma in the United States: a retrospective claims analysis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2023; 23:773-787.
- [82] Lindberg A, Eskelund CW, Albertsson-Lindblad A et al. Pre-treatment health-related quality of life parameters have prognostic impact in patients >65 years with newly diagnosed mantle cell lymphoma: The Nordic Lymphoma Group MCL4 (LENA-BERIT) experience. *Hematological Oncology* 2022;40(1):22-30.
- [83] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html> (maj 2025).
- [84] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (maj 2025).
- [85] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (maj 2025).
- [86] Lebowitz D, Kay A, Berg W i wsp. Progression-free survival gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer J*. 2009; 15(5): 386-394.
- [87] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist* 2008; 13(suppl. 2): 19-21.

- [88] European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. September 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf (maj 2025).
- [89] Floquet A, Vergote I, Colombo N i wsp. Progression-free survival by local investigator versus independent central review: Comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. *Gynecologic Oncology* 2015, 136: 37-42.
- [90] CADTH https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0413_Calquence_Patient_Clinician_Input.pdf (maj 2025).
- [91] CADTH <https://www.cda-amc.ca/> (maj 2025).
- [92] CADTH https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_mcl_fn_rec.pdf (maj 2025).
- [93] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11091> (maj 2025).
- [94] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11470> (maj 2025).
- [95] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/resources/ibrutinib-for-treating-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-pdf-82606716182725> (maj 2025).
- [96] SMC <https://scottishmedicines.org.uk/> (maj 2025).
- [97] SMC https://scottishmedicines.org.uk/media/1806/ibrutinib_imbruvica_mcl_final_july_2016_for_website.pdf (maj 2025).
- [98] NCPE <https://www.ncpe.ie/category/drugs/p-drugs/> (maj 2025).
- [99] NCPE <https://ncpe.ie/wp-content/uploads/2023/01/Ibrutinib-MCL-Final-Summary-2015-LmcC.pdf> (maj 2025).
- [100] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/> (maj 2025).
- [101] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-ibrutinib-imbruvica-2199/> (maj 2025).
- [102] PBAC <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> (maj 2025).
- [103] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/acalabrutinib-psd-july-2021.pdf> (maj 2025).
- [104] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/ibrutinib-psd-march-2018.pdf> (maj 2025).
- [105] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/ibrutinib-mcl-psd-november-2016.pdf> (maj 2025).
- [106] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/ibrutinib-mcl-psd-november-2017.pdf> (maj 2025).
- [107] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-03/dc2025.0071_sem_refus_calquence_ap446-vd.pdf (maj 2025).
- [108] HAS <https://www.has-sante.fr/> (maj 2025).
- [109] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/imbruvica_summary_ct14012.pdf (maj 2025).
- [110] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/imbruvica_lcm_summary_ct15990.pdf (maj 2025).
- [111] G-BA <https://www.g-ba.de> (maj 2025).
- [112] G-BA <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/#beschluesse> (maj 2025).
- [113] Charakterystyka Produktu Leczniczego Bendamustine Accord®.
- [114] EPAR https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_pl.pdf (maj 2025).
- [115] Cai L, Roos J, Miranda PAP i wsp. Matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Med Econ.* 2024; 27(1):1552-1557.
- [116] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation#monthly-lists-2025-72895> (maj 2025).
- [117] https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lenalidomide-krka-epar-product-information_pl.pdf
- [118] <https://www.drugs.com/history/bukins.html>

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia do zmodyfikowanego programu lekowego B.12.FM, z uwzględnieniem rozpatrywanego wskazania dla akalabrutynibu – część IV dotycząca chłoniaka z komórek płaszczka [2].....	16
Tabela 2. Klasyfikacja Lugano chłoniaków ziarniczych i nieziarniczych [15].....	24
Tabela 3. Stratyfikacja ryzyka w chłoniaku z komórek płaszczka na podstawie wskaźnika MIPI and MIPI-c [17], [18].	25
Tabela 4. Zapadalność na chłoniaka z komórek płaszczka, na podstawie danych pochodzących z różnych rejonów świata* [36]-[46].....	28
Tabela 5. Liczba pacjentów (uwzględnione indywidualne numery PESEL) z rozpoznaniem C85.7; C83.1; C83.8 na podstawie danych z NFZ, w latach 2017-2021; baza SWIAD* [11].	31
Tabela 6. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji Lugano [15], [16].....	37
Tabela 7. Wykaz leków refundowanych w Polsce w I lub dalszych liniach leczenia w rozpoznaniu chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7), z podziałem na kategorię dostępności [66] (stan na maj 2025).....	39
Tabela 8. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia chłoniaka z komórek płaszczka w I linii (pacjenci, którzy nie kwalifikują się do ASCT) i II oraz dalszych linii terapii (stan na maj 2025).....	42
Tabela 9. Metody przeprowadzenia badania ECHO, dotyczącego zastosowania akalabrutynibu stosowanego w I linii leczenia (w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT [1], [76].	50
Tabela 10. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania ECHO, dotyczące zastosowania akalabrutynibu stosowanego w I linii leczenia (w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) w populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT [1], [76].....	51
Tabela 11. Metody przeprowadzenia badania ACE-LY-004, dotyczącego zastosowania akalabrutynibu stosowanego w II lub dalszej linii leczenia (w monoterapii) w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym/ opornym na leczenie MCL [1], [77].....	52
Tabela 12. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania ACE-LY-004, dotyczącego zastosowania akalabrutynibu stosowanego w II lub dalszej linii leczenia (w monoterapii) w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym/ opornym na leczenie MCL [1], [77].	53
Tabela 13. Akalabrutynib i komparator w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia dorosłych pacjentów w ramach terapii I lub II linii chłoniaka z komórek płaszczka, z zastosowaniem akalabrutynibu lub ibrutynibu (maj 2025).....	61
Tabela 14. Oceniana interwencja oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) u dorosłych pacjentów zarówno w leczeniu I linii jak również w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL (maj 2025).....	63
Tabela 17. Charakterystyka interwencji wnioskowanej - produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) oraz komparatora - produktu leczniczego Imbruvica® (ibrutynib).	73
Tabela 18. Charakterystyka Produktów Leczniczych Bendamustine Accord® (bendamustyna) i Riximyo® (rytuksymab), stosowanych w ramach chemioterapii wraz z interwencją wnioskowaną.....	85

Spis rysunków

Rysunek 1. Rola BTK w kaskadzie sygnałowej BCR i proliferacji komórek B (zaadaptowane z ref. [31]).....	21
---	----

9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Lekniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej - Calquence® (akalabrutynib) oraz komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) - Imbruvica® (ibrutynibu), jak również leków w skojarzeniu z którymi akalabrutynib stosowany jest w I linii terapii (bendamustyna i rytuksymab).

Tabela 15. Charakterystyka interwencji wnioskowanej - produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) oraz komparatora - produktu leczniczego Imbruvica® (ibrutynib).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutynib, kapsułki twarde) [67] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EL02.	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EL01.
Mechanizm działania	Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyta B (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.	Ibrutynib jest silnym, małącząsteczkowym 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 13 ważną cząsteczką sygnałową BCR 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. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>; DLBCL), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro. W nieklinicznych modelach nowotworowych skojarzenie ibrutynibu i wenetoklaksu powodowało nasilenie apoptozy komórkowej i aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z działaniem każdego z tych leków osobno. Zahamowanie BTK przez ibrutynib zwiększa zależność komórek CLL od BCL-2, szlaku przeżycia komórek, podczas gdy wenetoklaks hamuje BCL 2, co prowadzi do apoptozy.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutinib, kapsułki twarde) [67] Komparator
Wskazania do stosowania	<u>Przewlekła białaczka limfocytowa</u> Produkt leczniczy Calquence® w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Produkt leczniczy Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). Produkt leczniczy Calquence® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię. <u>Chłoniak z komórek płaszczu</u> Produkt leczniczy Calquence® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Produkt leczniczy Calquence® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu, wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK.	<u>Chłoniak z komórek płaszczu</u> Produkt leczniczy IMBRUVICA® w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL). <u>Przewlekła białaczka limfocytowa</u> 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 (CLL). 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. <u>Makroglobulinemia Waldenströma</u> 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 immunochemioterapii. Produkt leczniczy IMBRUVICA® w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.
Dawkowanie i sposób podania	Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Calquence® stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 200 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin. Leczenie produktem Calquence® należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. W przypadku schematów leczenia skojarzonego należy zapoznać się z Charakterystyką każdego produktu leczniczego w celu uzyskania informacji dotyczących dawkowania.	Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. <u>Dawkowanie</u> <i>MCL</i> Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę. <i>CLL i WM</i> Zalecana dawka w leczeniu CLL i WM w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę. Leczenie produktem IMBRUVICA® należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutynib, kapsułki twarde) [67] Komparator
	Calquence® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem Podawanie produktu leczniczego Calquence® należy rozpocząć w 1. dniu 1. cyklu (każdy cykl trwa 28 dni) i kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Bendamustynę należy podawać w dawce 90 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu każdego cyklu, łącznie przez 6 cykli. Rytuksumab należy podawać w dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu łącznie przez 6 cykli. Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (odpowiedź częściowa lub odpowiedź całkowita CR) po pierwszych 6 cyklach mogą otrzymać leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu co drugiego cyklu przez maksymalnie 12 dodatkowych dawek począwszy od cyklu 8. i maksymalnie do cyklu 30. 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. <u>Szczególne populacje pacjentów</u> <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). <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. <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	W skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu CLL, produkt IMBRUVICA® należy podawać jako pojedynczy lek przez 3 cykle (1 cykl trwa 28 dni), a następnie przez 12 cykli produkt IMBRUVICA® z wenetoklaksem. Podczas podawania produktu leczniczego IMBRUVICA® w skojarzeniu z terapią anty-CD20, zaleca się podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA® przed terapią anty-CD20, gdy jest podawana tego samego dnia. <u>Dostosowanie dawki</u> Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutynib. Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA® w razie nowego wystąpienia lub nasilenia: niewydolności serca stopnia 2., zaburzeń rytmu serca stopnia 3., toksyczności niehematologicznych stopnia ≥ 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. <u>Pominięcie dawki</u> W razie pominięcia przyjęcia dawki w zaplanowanym czasie, należy przyjąć ją niezwłocznie tego samego dnia i kontynuować przyjmowanie następnego dnia, według dotychczasowego schematu. Nie należy przyjmować dodatkowych kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki. <u>Szczególne grupy</u> <i>Osoby w podeszłym wieku</i> Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat). <i>Zaburzenia czynności nerek</i> 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

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutynib, kapsułki twarde) [67] Komparator
	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). <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. <i>Sposób podawania</i> Produkt leczniczy Calquence® jest podawany doustnie. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, przyjmując je z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletek nie należy rozgryzać, rozkruszać, rozpuszczać ani dzielić.	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. <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dane wykazały zwiększenie ekspozycji na ibrutynib. 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). <i>Ciężkie choroby serca</i> Do badań klinicznych produktu IMBRUVICA® nie włączano pacjentów z ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego. <i>Dzieci i młodzież</i> Nie zaleca się stosowania produktu IMBRUVICA® u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, ponieważ nie ustalono skuteczności. <i>Sposób podawania</i> 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
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana (tabletki). Pomarańczowa, owalna, dwuwypukła tabletki o wymiarach 7,5 x 13 mm, z napisem "ACA 100" wytłoczonym na jednej stronie i gładka po drugiej stronie.	Kapsułka twarda (kapsułka). Biała, nieprzezroczysta kapsułka twarda, o długości 22 mm, z czarnym nadrukiem „ibr 140 mg”.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutynib, kapsułki twarde) [67] Komparator
		Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA®.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Krwotok</u> U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, wystąpiły ciężkie zdarzenia krwotoczne, w tym krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego, niektóre zakończone zgonem. Takie zdarzenia wystąpiły u pacjentów zarówno z małopłytkowością, jak i bez małopłytkowości. Krwawienia na ogół były mniej ciężkie i obejmowały występowanie siniaków oraz wybroczyn. Mechanizm odpowiedzialny za występowanie krwawienia nie został wyjaśniony. Pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe mogą być narażeni na zwiększone ryzyko krwotoku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz rozważyć dodatkowe monitorowanie pacjenta w kierunku przedmiotowych objawów krwawienia, gdy jednocześnie stosowanie jest medycznie konieczne. Nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem Calquence®. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze wstrzymaniem podawania produktu leczniczego Calquence® przez co najmniej 3 dni przed i po zabiegu chirurgicznym.	<u>Zdarzenia związane z krwawieniem</u> Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA®, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne, takie jak: uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwiomocz. Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem IMBRUVICA®. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi (leki przeciw płytkowe) jednocześnie z produktem IMBRUVICA® zwiększa ryzyko poważnych krwawień. Większe ryzyko poważnych krwawień obserwowano w przypadku leków przeciwzakrzepowych, niż w przypadku leków przeciw płytkowych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego lub przeciw płytkowego podczas jednoczesnego stosowania z produktem IMBRUVICA®. Należy obserwować objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia. Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E. Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA® przez co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym, w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia. Mechanizm zdarzeń krwotocznych nie został w pełni poznany. Nie badano pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną.
	<u>Zakażenia</u> U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, wystąpiły ciężkie zakażenia (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze), w tym zdarzenia zakończone zgonem. Zakażenia te występowały przede wszystkim u pacjentów bez neutropenii, a zakażenia z neutropenią zgłaszano u 10,1% pacjentów otrzymujących monoterapię i u 23,9% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone. Odnotowano zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) i wirusa półpaśca (HZV), aspergilozę oraz postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML).	<u>Leukostaza</u> Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA®. Duża liczba krążących limfocytów (>400 000/μl) może powodować zwiększone ryzyko. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu IMBRUVICA®. Należy dokładnie obserwować pacjentów. W razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające, obejmujące nawodnienie i (lub) leczenie cytoredukcyjne.
	<u>Reaktywacja wirusa</u> Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Calquence®. Należy ustalić status wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) przed rozpoczęciem leczenia produktem Calquence®. Jeżeli wynik badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B okaże się dodatni, przed rozpoczęciem	<u>Pęknięcie śledziony</u> Zgłaszano przypadki pęknięcia śledziony po przerwaniu terapii produktem leczniczym IMBRUVICA®. Stan choroby i wielkość śledziony należy dokładnie monitorować (np. badaniem klinicznym, USG), gdy terapia produktem leczniczym IMBRUVICA® zostanie przerwana lub zakończona. Pacjenci, u których wystąpią bóle lewego górnego odcinka jamy brzusznej lub barku powinni zostać zbadani i należy rozważyć możliwość pęknięcia śledziony. <u>Zakażenia</u>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutynib, kapsułki twarde) [67] Komparator
	leczenia należy skonsultować się z hepatologiem, a pacjenta należy monitorować i leczyć zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami medycznymi dotyczącymi zapobiegania reaktywacji zapalenia wątroby typu B. Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), w tym przypadki zakończone zgonem, po zastosowaniu produktu leczniczego Calquence® w kontekście wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania terapii immunosupresyjnej. Lekarze powinni brać pod uwagę PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi. W przypadku podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne, a leczenie produktem Calquence® należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa i przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki PML, w tym badania MRI, najlepiej z podaniem kontrastu, badania płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności DNA wirusa JC i ponowną ocenę neurologiczną. Należy rozważyć profilaktykę zgodną ze standardami leczenia u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zakażenia i zastosować odpowiednie leczenie. <u>Cytopenie</u> Cytopenie o nasileniu 3. lub 4. stopnia występujące podczas leczenia, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Należy kontrolować pełną morfologię krwi zgodnie ze wskazaniami medycznymi. <u>Drugi pierwotny nowotwór złośliwy</u> Drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory złośliwe skóry i nowotwory złośliwe o lokalizacji innej niż skóra, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Często zgłaszano nowotwory złośliwe skóry. Należy monitorować pacjentów w kierunku występowania nowotworów złośliwych skóry i zalecać im ochronę skóry przed ekspozycją na słońce. <u>Migotanie przedsionków</u> Migotanie/trzepotanie przedsionków występowało u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Należy	U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA® stwierdzano zakażenia (w tym posocznice, posocznice neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, neutropenii i zakażeń, i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwniekcyjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę, wg. standardów postępowania. Po zastosowaniu ibrutynibu zgłaszano przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym zakażeń <i>Aspergillus</i>, <i>Cryptococcus</i> i <i>Pneumocystis jiroveci</i>. Zgłoszone przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych wiązały się ze skutkami śmiertelnymi. Zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>, PML), w tym zakończone zgonem po stosowaniu ibrutynibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej. W diagnozie różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, lub nasileniem istniejących. W razie podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania i przerwać leczenie, do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku PML, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne. <u>Zdarzenia dotyczące wątroby</u> U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA występowały przypadki działania toksycznego na wątrobę, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu E, które mogą być przewlekłe. U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA® występowała niewydolność wątroby, w tym zdarzenia zakończone zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA® należy ocenić czynność wątroby i stan wirusowego zapalenia wątroby. W trakcie leczenia pacjenci powinni być okresowo monitorowani w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby. W zależności od wskazań klinicznych, należy wykonać badania wiremii i badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, zgodnie z lokalnymi wytycznymi medycznymi. W przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano zdarzenia dotyczące wątroby, należy rozważyć konsultację z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby w celu podjęcia odpowiedniego postępowania.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutynib, kapsułki twarde) [67] Komparator
	monitorować pacjentów pod kątem objawów (np. kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie, ból w klatce piersiowej, duszność) migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz wykonać badanie EKG zgodnie ze wskazaniami medycznymi. U pacjentów, u których podczas leczenia produktem Calquence® wystąpi migotanie przedsionków należy przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów narażonych na wysokie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej należy rozważyć ściśle kontrolowane leczenie lekami przeciwzakrzepowymi i opcje leczenia alternatywne do produktu Calquence®. <u>Zespół rozpadu guza</u> U pacjentów leczonych produktem leczniczym Calquence® zgłaszano występowanie przypadków zespołu rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i>; TLS). Pacjentów, u których uważa się, że istnieje ryzyko wystąpienia TLS (np. obecność choroby z dużą masą guza w punkcie początkowym) należy poddać ocenie pod kątem możliwego ryzyka wystąpienia TLS i ściśle ich monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. <u>Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc</u> U pacjentów leczonych produktem leczniczym Calquence® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w MCL zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>; ILD)/zapalenia płuc. Należy monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy ze strony płuc wskazujące na ILD/zapalenie płuc (np. kaszlu, duszności lub niedotlenienia) oraz leczyć ILD/zapalenie płuc zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. <u>Inne produkty lecznicze</u> Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A z produktem leczniczym Calquence® może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do zwiększonego ryzyka działań toksycznych. Natomiast jednoczesne podawanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do ryzyka braku skuteczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A. W przypadku krótkotrwałego stosowania tych inhibitorów (np. leków przeciwwirusowych przez okres do siedmiu dni), należy przerwać leczenie produktem Calquence®. Jeśli konieczne jest podanie umiarkowanego inhibitora CYP3A, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów działań toksycznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 ze względu na ryzyko braku skuteczności. <u>Calquence® zawiera sól</u>	<u>Cytopenie</u> U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA® stwierdzano, związane z leczeniem, cytopenie stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu. <u>Śródmiąższowa choroba płuc</u> U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA® zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Należy obserwować pacjentów czy nie występują objawy płucne, wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie produktu IMBRUVICA® i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc. Jeśli objawy będą utrzymywać się należy ocenić ryzyko i korzyści terapii produktem IMBRUVICA® i zastosować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki. <u>Zaburzenia rytmu serca i niewydolność serca</u> U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA® występowały zakończone zgonem i ciężkie zaburzenia rytmu serca oraz niewydolność serca. Pacjenci w zaawansowanym wieku, w stanie sprawności ≥ 2 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) lub ze współistniejącymi chorobami serca mogą być bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia zdarzeń, w tym nagłych zdarzeń sercowych ze skutkiem śmiertelnym. Stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, tachyarytmie komorową oraz niewydolność serca szczególnie u pacjentów z ostrymi zakażeniami lub z czynnikami ryzyka sercowego, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i zaburzenia rytmu serca w wywiadzie. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego IMBRUVICA® należy przeprowadzić odpowiednią ocenę kliniczną wywiadu i czynności serca. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani w trakcie leczenia, w celu wykrycia objawów klinicznego pogorszenia czynności serca i powinni być prowadzeni klinicznie. U pacjentów, u których istnieją zagrożenia sercowo-naczyniowe, należy rozważyć dalszą ocenę (np. EKG, echokardiogram), jeśli jest to wskazane. U pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowych, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA® należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka; można rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia. U pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe tachyarytmii komorowej, należy czasowo odstawić produkt leczniczy IMBRUVICA® i dokonać dokładnej oceny klinicznej korzyści do ryzyka przed ewentualnym wznowieniem leczenia. U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków, wymagających leczenia przeciwwzakrzepowego, należy rozważyć alternatywne leczenie do produktu IMBRUVICA®. U pacjentów, u których wystąpi migotanie przedsionków podczas terapii produktem IMBRUVICA®, należy dokonać szczegółowej oceny ryzyka

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutynib, kapsułki twarde) [67] Komparator
	Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.	choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem oraz gdy nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia do produktu IMBRUVICA®, należy rozważyć dokładnie kontrolowane leczenie przeciwzakrzepowe. Pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca podczas stosowania produktu leczniczego IMBRUVICA®. W niektórych z tych przypadków niewydolność serca ustąpiła lub uległa poprawie po odstawieniu produktu leczniczego IMBRUVICA® lub zmniejszeniu dawki. <u>Incydenty naczyniowo-mózgowe</u> U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA® zgłaszano występowanie incydentów naczyniowo mózgowych, przemijających napadów niedokrwienych mózgu i udaru niedokrwinnego, w tym także zakończonych zgonem, z jednoczesnym migotaniem przedsionków i (lub) nadciśnieniem tętniczym oraz bez nich. Wśród przypadków ze zgłoszonym opóźnieniem, od czasu rozpoczęcia leczenia produktem IMBRUVICA® do wystąpienia niedokrwienych zmian naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym w większości przypadków upływało kilka miesięcy (ponad 1 miesiąc w 78% i ponad 6 miesięcy w 44% przypadków), co podkreśla konieczność regularnego kontrolowania stanu pacjentów. <u>Zespół rozpadu guza</u> Podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA® stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i>; TLS). Pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem zagraża wystąpienie zespołu rozpadu guza. Należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności. <u>Rak skóry niebędący czerniakiem</u> Raki skóry niebędące czerniakiem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA® niż u pacjentów otrzymujących komparatory w zbiorczych porównawczych randomizowanych badaniach fazy 3. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem. <u>Nadciśnienie</u> U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA® stwierdzano nadciśnienie tętnicze. Należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA® i jeśli zajdzie taka potrzeba, włączyć lub dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe w trakcie terapii produktem IMBRUVICA®. <u>Limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. <i>Haemophagocytic lymphohistiocytosis</i>; HLH)</u> U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA® zgłaszano przypadki HLH (w tym przypadki śmiertelne). Limfohistiocytoza hemofagocytarna jest

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutynib, kapsułki twarde) [67] Komparator
		zagrażającym życiu zespołem patologicznej aktywacji immunologicznej, charakteryzującym się objawami klinicznymi i objawami skrajnego uogólnionego stanu zapalnego. Limfohistiocytoza hemofagocytarna charakteryzuje się gorączką, hepatosplenomegalią, hipertriglicerydemią, wysokim stężeniem ferrytyny w surowicy i cytopeniami. Pacjenci powinni być informowani o objawach HLH. Pacjenci, u których występują wczesne objawy patologicznej aktywacji immunologicznej, powinni być natychmiast poddani ocenie klinicznej i należy rozważyć rozpoznanie HLH. <u>Interakcje lekowe</u> Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem leczniczym IMBRUVICA® może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutynib, a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na produkt IMBRUVICA®, a w konsekwencji do braku skuteczności leczenia. Należy unikać, jeśli tylko to możliwe, jednoczesnego stosowania produktu IMBRUVICA® z silnymi inhibitorami CYP3A4 i silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4, a jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA®, jeśli musi być zastosowany inhibitor CYP3A4. W przypadku konieczności stosowania induktora CYP3A4, należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności produktu leczniczego IMBRUVICA®. <u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania produktu IMBRUVICA®. <u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</u> Każda kapsułka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i jest zasadniczo wolna od sodu.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	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. <i>breast cancer resistant protein</i>, BCRP). <u>Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie akalabrutynibu w osoczu</u> Inhibitory CYP3A/P-gp Jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A/P-gp (200 mg itrakonazolu raz na dobę przez 5 dni) zwiększało C_{max} i AUC akalabrutynibu odpowiednio 3,9-krotnie i 5-krotnie u osób zdrowych (N=17).	Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale enzymu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). <u>Substancje, które mogą zwiększać stężenie ibrutynibu w osoczu</u> Jednoczesne stosowanie produktu IMBRUVICA® i produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 może zwiększać ekspozycję na ibrutynib i należy unikać podawania silnych inhibitorów CYP3A4. Silne inhibitory CYP3A4 Jednoczesne podawanie ketokonazolu, bardzo silnego inhibitora CYP3A4, u 18 zdrowych osób będących na czczo, zwiększało ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutynibu o, odpowiednio, 29- i 24-razy. Symulacje z zastosowaniem

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutynib, kapsułki twarde) [67] Komparator
	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®. Jednoczesne podawanie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (400 mg flukonazolu w dawce pojedynczej lub 200 mg izawukonazolu w dawce powtarzanej przez 5 dni) zdrowym ochotnikom zwiększało C_{max} i AUC akalabrutynibu od 1,4 do 2 razy, podczas gdy aktywny metabolit ACP-5862 C_{max} i AUC zmniejszyły się 0,65-krotnie do 0,88-krotnie w porównaniu z podaniem samego akalabrutynibu. Nie ma konieczności dostosowania dawki podczas stosowania w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Uważnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich działania niepożądane. <u>Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie akalabrutynibu w osoczu</u> Induktory CYP3A Jednoczesne podawanie silnego induktora CYP3A (600 mg ryfampicyny raz na dobę przez 9 dni) zmniejszało C_{max} i AUC akalabrutynibu odpowiednio o 68% i 77% u osób zdrowych (N=24). 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. Produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce akalabrutynibu, gdy akalabrutynib w dawce 100 mg w postaci tabletek był stosowany jednocześnie z inhibitorem pompy protonowej (20 mg rabeprazolu dwa razy na dobę przez 3 dni). Akalabrutynib w postaci tabletek może być podawany jednocześnie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego (inhibitorami pompy protonowej, antagonistami receptora H₂, lekami zobojętniającymi), w przeciwieństwie do akalabrutynibu w postaci kapsułek, który ma zaburzone wchłanianie, gdy jest podawany jednocześnie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego. <u>Substancje czynne, których stężenie w osoczu może zostać zmienione przez produkt leczniczy Calquence®</u> Substraty CYP3A 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	warunków na czczo sugerują, że silny inhibitor CYP3A4, klarytromycyna, może zwiększać AUC ibrutynibu 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, 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 (na 7 dni lub mniej). Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać, w razie potrzeby, wytycznych modyfikacji dawki Umiarkowane inhibitory CYP3A4 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, ciprofloksacyna, 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. Łagodne inhibitory CYP3A4 Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że łagodne inhibitory CYP3A4, azytromycyna i fluwoksamina, mogą zwiększać AUC ibrutynibu 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) ibrutynibu o około odpowiednio 4- i 2-razy. Należy unikać spożycia grejpfrutów i gorzkich pomarańczy podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA®, ponieważ zawierają one umiarkowane inhibitory CYP3A4. <u>Substancje, które mogą zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu</u> Podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA® z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu. Jednoczesne podawanie ryfampicyny na czczo, silnego CYP3A4 induktora, u 18 zdrowych osób, zmniejszało ekspozycję (C_{max} i AUC) na ibrutynib o, odpowiednio, 92 i 90%. Jednoczesne

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutynib, kapsułki twarde) [67] Komparator
	zachować ostrożność podając akalabrutynib jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyną, ergotaminą, pimozydem). Wpływ akalabrutynibu na substraty CYP1A2 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. Wpływ akalabrutynibu i jego aktywnego metabolitu, ACP-5862, na systemy transportu produktów leczniczych Akalabrutynib może zwiększać ekspozycję na podawane jednocześnie substraty BCRP (np. metotreksat) poprzez hamowanie BCRP w jelicie. 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. 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®.	stosowanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepina, ryfampicina, fenytoina) jest przeciwwskazane. W trakcie leczenia produktem leczniczym 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. 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. 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. <u>Leki, których stężenia w osoczu mogą zmieniać się pod wpływem ibrutynibu</u> Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i białka oporności raka piersi (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>; 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. 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 istotnego 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 (etynyloestradolu i lewonorgestrelu), midazolamu- substratu CYP3A4, ani

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutinib, kapsułki twarde) [67] Komparator
		bupropionu - substratu CYP2B6.
Działania niepożądane	Spośród 1 478 pacjentów leczonych produktem Calquence® w monoterapii, najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: zakażenia, biegunka, ból głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe, wylewy podskórne, kaszel, ból stawów, uczucie zmęczenia, nudności i wysypka. Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. były: zakażenia, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, drugi pierwotny nowotwór złośliwy i małopłytkowość. Calquence® w skojarzeniu z obinutuzumabem Spośród 223 pacjentów leczonych produktem Calquence® w skojarzeniu z obinutuzumabem, najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: zakażenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, biegunka, ból głowy, leukopenia, neutropenia, kaszel, uczucie zmęczenia, ból stawów, nudności, zawroty głowy i zaparcia. Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. były leukopenia, neutropenia, zakażenie, małopłytkowość i niedokrwistość. Calquence® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem Spośród 297 pacjentów leczonych produktem Calquence® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: neutropenia, nudności, wysypka, biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból głowy, uczucie zmęczenia, wymioty, zaparcie, niedokrwistość i małopłytkowość. Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. były: neutropenia, wysypka, małopłytkowość, niedokrwistość, zapalenie płuc, drugie pierwotne nowotwory złośliwe, nadciśnienie tętnicze oraz drugie pierwotne nowotwory złośliwe z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry. Szczegóły dotyczące profilu bezpieczeństwa zostaną przedstawione w Analizie klinicznej.	Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) 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. ($\geq 5\%$) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, nadciśnienie i zapalenie płuc. Szczegóły dotyczące profilu bezpieczeństwa zostaną przedstawione w Analizie klinicznej.
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1479/003 EU/1/20/1479/004	EU/1/14/945/001 (90 kapsułek twardych) EU/1/14/945/002 (120 kapsułek twardych)

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Calquence® (akalabrutynib, tabletki powlekane) [1] Interwencja wnioskowana	Imbruvica® (ibrutynib, kapsułki twarde) [67] Komparator
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 listopada 2020. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 2 maja 2025 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019

Tabela 16. Charakterystyka Produktów Leczniczych Bendamustine Accord® (bendamustyna) i Riximyo® (rytuksymab), stosowanych w ramach chemioterapii wraz z interwencją wnioskowaną.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące kod ATC: L01A A09.	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FA01
Mechanizm działania	Bendamustyny chlorowodorek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA. Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodoru bendamustyny udowodniono w szeregu badań in vitro przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach in vivo na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc). W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, bendamustyny chlorowodorek charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej	Riximyo® jest produktem leczniczym biopodobnym. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy. Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki rytuksymabu. 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

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
	interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednakże liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka.	reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji rytuksymabu 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 rytuksymab jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuję przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu. U pacjentów z GPA lub MPA obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do < 10 komórek/μL po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/m ² i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81%) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B > 10 komórek/μL w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.
Wskazania do stosowania	<u>Przewlekła białaczka limfocytowa</u> Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u pacjentów, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę. <u>Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu</u> Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu - w monoterapii u pacjentów z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. <u>Szpiczak mnogi</u> Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.	<u>Chłoniaki nieziarnicze (NHL)</u> Produkt Riximyo® jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią. Produkt Riximyo® jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Produkt Riximyo® 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 Riximyo® 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 Riximyo® w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku ≥ 6 miesięcy do < 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>; DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. <i>Burkitt lymphoma</i>; BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. <i>mature B-cell acute leukaemia</i>; BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. <i>Burkitt-like lymphoma</i>; BLL). <u>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</u> Produkt Riximyo® 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 rytuksymabem, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią. <u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
		Produkt Riximyo® w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie rytuksymabu w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną. <u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)</u> Produkt Riximyo® w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA. Produkt Riximyo® 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. <u>Pęcherzyca zwykła (PV)</u> Produkt Riximyo® jest wskazany w leczeniu pacjentów z PV o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
Dawkowanie i sposób podania	<u>Przewlekła białaczka limfocytowa (monoterapia)</u> Bendamustyny chlorowodorek w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1 i 2 cyklu; co 4 tygodnie do 6 razy. <u>Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia)</u> Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy. <u>Szpiczak mnogi</u> Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120 – 150 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1. i 2., prednizon w dawce 60 mg/m² powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie, co najmniej 3 razy. <u>Zaburzenie czynności wątroby</u> W oparciu o dane farmakokinetyczne, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby niewielkiego stopnia (stężenie bilirubiny w surowicy $< 1,2$ mg/dl). Zmniejszenie dawki o 30% jest zalecane u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,2 - 3,0 mg/dl). Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim	Produkt Riximyo® powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. <u>Premedykacja i leki profilaktyczne</u> Przed każdym podaniem produktu Riximyo® należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy). W przypadku dorosłych chorych na NHL lub PBL, którzy nie otrzymują produktu Riximyo® w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem. W przypadku dorosłych chorych na NHL lub PBL, którzy otrzymują wlewy produktu Riximyo® z szybkością właściwą dla 90-minutowych wlewów, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem, o ile produkt Riximyo nie jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid. U pacjentów pediatrycznych chorych na NHL należy podać premedykację z paracetamolem i lekiem antyhistaminowym H1 (difenhydramina lub produkt równoważny) na 30 do 60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu Riximyo®. Ponadto należy podać prednizon. 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 Riximyo®, aby zmniejszyć szybkość rozwoju i nasilenie ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania cytokin. W przypadku chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, GPA lub MPA lub PV, na 30 minut przed każdym wlewem produktu Riximyo® należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew. W przypadku dorosłych chorych na GPA lub

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
	zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl). <i>Zaburzenie czynności nerek</i> Na podstawie danych farmakokinetycznych stwierdzono, że nie jest konieczna zmiana dawkowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone. <i>Dzieci</i> Bezpieczeństwo i skuteczność bendamustyny chlorowodoru u dzieci nie zostały jeszcze ustalone. Aktualne dostępne dane nie są wystarczające do wydania zalecenia dotyczącego dawkowania. <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Nie ma danych, które wskazywałyby na konieczność zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. <u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut. Podawanie produktu leczniczego musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych. Upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż odpowiednio 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr. Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000/mikrolitr, a płytek krwi powyżej 100 000/mikrolitr. Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach. Regeneracja następuje po 3-5 tygodniach. Zaleca się ścisłe kontrolowanie morfologii krwi w trakcie przerw między kolejnymi podaniami leku. W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności trzeciego stopnia zalecane jest zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia zalecane jest	MPA przez 1–3 dni przed pierwszym wlewem produktu Riximyo® zalecane jest dożylne podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu Riximyo®). Następnie w czasie i po 4-tygodniowym leczeniu indukcyjnym produktem Riximyo® powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w zależności od stanu klinicznego pacjenta). W przypadku dorosłych pacjentów z GPA lub MPA lub PV zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (ang. <i>pneumocystis jirovecii pneumonia</i>; PJP) podczas stosowania produktu Riximyo® i po jego zakończeniu, odpowiednio, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi praktyki klinicznej. <u>Dzieci i młodzież</u> U dzieci i młodzieży z GPA lub MPA przed pierwszą infuzją dożylną produktu Riximyo® należy doustnie podać metyloprednizolon w trzech dawkach dobowych wynoszących 30 mg/kg mc./dobę (nie należy stosować dawki większej niż 1 g/dobę) w celu leczenia ciężkich objawów zapalenia naczyń. Przed pierwszą infuzją produktu Riximyo® można doustnie podać maksymalnie trzy dodatkowe dożylne dawki dobowe metyloprednizolonu wynoszące 30 mg/kg mc./dobę. Po zakończeniu dożylnego podawania metyloprednizolonu pacjenci powinni doustnie otrzymywać prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę (nie należy stosować dawki większej niż 60 mg/dobę), a następnie należy zmniejszyć tę dawkę tak szybko, jak to możliwe z uwzględnieniem potrzeb klinicznych. U dzieci i młodzieży z GPA lub MPA podczas leczenia produktem Riximyo® zaleca się profilaktykę PJP, stosownie do okoliczności. <u>Dawkowanie</u> Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci. Poniżej podano dawkowanie leku, dotyczące tylko chłoniaków nieziarniczych u dorosłych pacjentów. <i>Chłoniaki nieziarnicze (NHL)</i> Neziarnicze chłoniaki grudkowe Terapia skojarzona Zalecana dawka produktu Riximyo® w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli. Produkt Riximyo® powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach. Leczenie podtrzymujące •Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe Zalecana dawka produktu Riximyo® w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 12 infuzji).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
	przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę należy zastosować zarówno w 1. jak i 2. dniu modyfikowanego cyklu leczenia.	- Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie Zalecana dawka produktu Riximyo w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 8 infuzji). Monoterapia - Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie Zalecana dawka produktu Riximyo® w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylnych raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem Riximyo w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylnych jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie. Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B u dorosłych Produkt Riximyo® powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności rytuksymabu w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu NHL rozlanych z dużych komórek B. <i>Zmiana dawkowania w trakcie leczenia</i> Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu Riximyo®. W przypadku, gdy produkt Riximyo® stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy zmniejszać dawki chemioterapeutyków zgodnie z przyjętymi standardami. <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku > 65 lat). <i>Sposób podawania</i> Produkt Riximyo® jest przeznaczony do podania dożylnego. Przygotowany roztwór produktu Riximyo® należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa. Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z NHL należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
		połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków. Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (IRR) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów. <i>Pierwsze podanie</i> Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz. <i>Kolejne podania</i> Wszystkie wskazania Kolejne dawki produktu Riximyo® można podawać z szybkością początkową wlewu dożylnego 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz. <i>Pacjenci dorośli – tylko chłoniaki nieziarnicze (NHL) i przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</i> Jeżeli u pacjenta w czasie trwania pierwszego cyklu nie obserwowano zależnych od wlewu zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4., w ramach drugiego cyklu można podać 90-minutowy wlew w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid. Początkową prędkość wlewu dostosować tak, aby przez pierwsze 30 minut pacjent otrzymał 20% całkowitej dawki. Pozostałe 80% całkowitej dawki podać w ciągu kolejnych 60 minut. W przypadku dobrej tolerancji 90-minutowego wlewu w drugim cyklu taką samą prędkość wlewu można zastosować podczas dalszego leczenia (aż do cyklu 6. lub 8.). Pacjenci, którzy mają klinicznie istotną chorobę układu sercowo-naczyniowego, w tym zaburzenia rytmu serca lub mieli ciężkie reakcje związane z wlewem rytuksymabu lub wcześniej stosowanego innego leku biologicznego nie powinni mieć podawanego leku we wlewie z większą szybkością.
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Biały, mikrokryształiczny proszek.	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtego płyn o pH 6,3–6,7 i osmolalności ≥ 240 mOsm/kg.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Okres karmienia piersią. Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy $> 3,0$ mg/dl). Żółtaczka. Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi [zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/mikrolitr i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/mikrolitr]. Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.	<u>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (NHL) i przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL):</u> Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne, ciężkie zakażenia. Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. <u>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA), mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) i pęcherzycy zwykłej (PV)</u> Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne, ciężkie zakażenia. Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
	Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią. Szczepienie przeciw żółtej febrze.	Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji <i>New York Heart Association</i>) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Mielosupresja U pacjentów leczonych chlorowodorkiem bendamustyny może dojść do zahamowania czynności szpiku. W przypadku wystąpienia mielosupresji wywołanej leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów, neutrofilii, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Zalecana liczba leukocytów i płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii to odpowiednio >4000/ µl i >100 000/ µl. Zakażenia U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym bakteryjne (posocznica, zapalenie płuc) i zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (CMV). Po zastosowaniu bendamustyny, głównie w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem, donoszono o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), w tym zakończonych zgonem. Leczenie chlorowodorkiem bendamustyny może powodować przedłużoną limfopenię (<600/µl) oraz zmniejszenie liczby (<200/µl) limfocytów T CD4+ (limfocyty Th) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia. Limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ są bardziej wyraźne, gdy chlorowodorek bendamustyny jest podawany z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i (lub) zmniejszoną liczbą limfocytów T CD4+ po leczeniu chlorowodorkiem bendamustyny są bardziej podatni na zakażenia oportunistyczne. Jeśli u pacjenta występuje mała liczba komórek T CD4+ (<200/µl), należy rozważyć zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu <i>Pneumocystis jirovecii</i> (ang. <i>Pneumocystis jirovecii pneumonia</i>; PJP). Dlatego w trakcie leczenia bendamustyną należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ze strony układu oddechowego. Należy pouczyć pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania nowych objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze	Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA, MPA lub PV leczeni produktem Riximyo® powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Karta Ostrzegawcza zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym PML. U pacjentów leczonych rytuksymabem były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie produktu Riximyo® do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórzną ocenę neurologiczną. Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem Riximyo®. W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia rytuksymabem może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta. Chłoniaki nieziarnicze (NHL) i przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku Stosowanie rytuksymabu może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości. Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej. W okresie po wprowadzeniu do obrotu rytuksymabu w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego rytuksymabu. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy. Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
	strony układu oddechowego. W przypadku pojawienia się oznak zakażeń oportunistycznych należy rozważyć przerwanie podawania chlorowodorku bendamustyny. Rozpoznanie PML należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub pogarszającymi się podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi. W przypadku podejrzenia PML należy przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne i wstrzymać leczenie do momentu upewnienia się, że PML nie występuje. <u>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B)</u> Po wdrożeniu leczenia bendamustyny chlorowodorkiem u pacjentów, będących nosicielami wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu B, następowała reaktywacja tego zakażenia, co w niektórych przypadkach powodowało ostrą niewydolność wątroby lub zgon. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyny chlorowodorkiem należy zbadać, czy pacjenta nie występuje zakażenie HBV. Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia bendamustyną wykryto u pacjenta zakażenie HBV (w tym czynną postać choroby), należy skonsultować się z hepatologiem i specjalistą w leczeniu zakażenia WZW typu B. Nosiciele HBV, u których konieczne jest leczenie bendamustyny chlorowodorkiem, należy przez cały okres leczenia oraz kilka miesięcy po jego zakończeniu uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia WZW typu B. <u>Odczyny skórne</u> Odnotowano występowanie odczynów skórnych, takich jak: wysypka, ciężkie reakcje skórne oraz wykwity pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących bendamustynę chlorowodorek notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i>, TEN) oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), niekiedy zakończone zgonem. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwych działaniach niepożądanych przez lekarza prowadzącego. Powinni także zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów. Niektóre z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, u	jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczyń neruchomych. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin. Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($\geq 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych, tak jak pacjenci z CLL, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylną. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu, jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi $> 25 \times 10^9/l$. Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych rytuksymabem (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów). Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji rytuksymabu i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylną infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej. Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania rytuksymabu. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin. Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość. W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie podawania rytuksymabu należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed wlewem produktu Riximyo.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
	których bendamustyny chlorowodorek podawany był w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, stąd dokładny związek nie został określony. Jeśli odczyny skórne wystąpią, mogą nasilić się w trakcie leczenia. Jeśli odczyny skórne będą się nasilać leczenie należy odroczyć lub przerwać. W przypadku wystąpienia ciężkich odczynów skórnych o prawdopodobnym związku z podaniem bendamustyny chlorowodoru leczenie należy przerwać. <u>Nieczerniakowy rak skóry</u> W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko nieczerniakowych raków skóry (rak podstawnomórkowy i rak kolczystokomórkowy) u pacjentów, u których stosowano leczenie obejmujące bendamustynę. U każdego pacjenta, zwłaszcza z czynnikami ryzyka raka skóry, zaleca się okresowe badanie skóry. <u>Zaburzenia pracy serca</u> W trakcie leczenia bendamustyny chlorowodorkiem pacjentów z zaburzeniami pracy serca należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi oraz stosować suplementację potasu, gdy stężenie obniży się < 3,5 mEq/l. Należy wykonać kontrolne badanie EKG. Zgłaszano śmiertelne przypadki zawału serca i niewydolności serca podczas leczenia bendamustyny chlorowodorkiem. Pacjentów ze współistniejącą chorobą serca lub przebytymi w przeszłości chorobami serca należy ściśle monitorować. <u>Nudności, wymioty</u> Można stosować środki przeciwwymiotne do objawowego leczenia nudności i wymiotów. <u>Zespół rozpadu guza</u> W badaniach klinicznych z zastosowaniem bendamustyny obserwowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i>; TLS). Objawy rozwijają się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny i bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego ich następstwem może być ostra niewydolność nerek i śmierć pacjenta. Środki zapobiegawcze takie jak odpowiednie nawodnienie, wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu oraz kwasu moczowego; przed rozpoczęciem leczenia można także rozważyć podanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (allopuryinol i razbirykaza). Odnotowano kilka	<i>Zaburzenia ze strony serca</i> U pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotania, migotania przedsionków, objawy niewydolności krążenia i (lub) zawału serca. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiologiczną chemioterapię. <i>Toksyczność hematologiczna</i> Pomimo, że rytuksymab stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi < 1,5 × 10⁹/l i (lub) liczba płytek wynosi < 75 × 10⁹/l, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Rytuksymab stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego. Podczas terapii produktem Riximyo® należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilów i płytek krwi. <i>Zakażenia</i> Podczas terapii rytuksymabem mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem. Produkt Riximyo® nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne. Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Riximyo® u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów z zasadniczymi schorzeniami, które mogłyby predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji. Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących rytuksymab, łącznie z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie rytuksymabem może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem Riximyo, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni produktem Riximyo®. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. Po wprowadzeniu rytuksymabu do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL. Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych. Po zastosowaniu rytuksymabu stwierdzono przypadki enterowirusowego zapalenia opon i mózgu, w tym przypadki śmiertelne. Fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych w diagnostyce zakażeń. Ze względu na ryzyko fałszywie

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
	przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopurynolu. Odczyny anafilaktyczne Odczyny anafilaktyczne w trakcie wlewu bendamustyny chlorowodoru obserwowane były często w badaniach klinicznych. Objawy są zwykle łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. W rzadkich przypadkach wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne. Po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjenta o objawy sugerujące wystąpienie odczynów związanych z podaniem leku. U pacjentów, u których obserwowano odczyny związane z wlewem w trakcie poprzednich cykli, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych, glikokortykosteroidów w celu zapobieżenia wystąpienia ciężkich odczynów anafilaktycznych w kolejnych cyklach leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne trzeciego stopnia lub cięższe zazwyczaj leczenie nie było kontynuowane. Antykoncepcja Bendamustyna chlorowodorek jest lekiem o działaniu teratogennym i mutagennym. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni przed rozpoczęciem leczenia bendamustyny chlorowodoru powinni zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wywołania przez lek nieodwracalnej bezpłodności. Wynacznienie Jeśli dojdzie do pozanaczyniowego podania produktu leczniczego, należy natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji wycofać igłę. Następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynacznienia leku. Zalecane jest także uniesienie kończyny górnej. Dodatkowe zabiegi lecznicze, np. podanie glikokortykosteroidów, nie przynoszą jednoznacznych korzyści.	ujemnych wyników badań serologicznych w diagnostyce zakażeń, należy rozważyć użycie alternatywnych narzędzi diagnostycznych w przypadku pacjentów zgłaszających się z objawami wskazującymi na występowanie rzadkiej choroby zakaźnej, np. wywołanej przez wirus Zachodniego Nilu lub neuroboreliozy. Immunizacja Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu rytuksymabem u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki zawierające żywe wirusy nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem Riximyo® mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu dorośli pacjenci zmonoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16% w porównaniu do 81%) i neoantygenem hemocjaniny (KLH ang. Keyhole Limpet Haemocyanin) (4% w porównaniu do 76% biorąc pod uwagę > 2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań. Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem. Reakcje skórne Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z rytuksymabem, leczenie produktem powinno być na stałe przerwane. Dzieci i młodzież Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3. roku życia. <i>Reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA), mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) oraz pęcherzyca zwykła (PV)</i> Populacja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nieleczona uprzednio metotreksatem. Stosowanie rytuksymabu nie jest zalecane u pacjentów nieleczonych uprzednio metotreksatem, ze względu na brak korzystnego stosunku ryzyka i korzyści takiego postępowania. Reakcje związane z infuzją (IRR) Leczenie rytuksymabem wiąże się z występowaniem IRR, które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów większość zgłaszanych w trakcie badań klinicznych zdarzeń związanych z wlewem miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi objawami były reakcje alergiczne takie jak: ból głowy, świąd, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, zaczerwienie, pokrzywka, nadciśnienie, gorączka. Na ogół odsetek pacjentów, u których występowały reakcje związane z wlewem był wyższy po pierwszym wlewie każdego cyklu w stosunku do drugiego wlewu. Częstość reakcji związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia. Zgłaszane reakcje zwykle ustępowały po zmniejszeniu szybkości lub

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
		przerwaniu infuzji rytuksymabu i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz czasami, w razie konieczności, tlenu, dożyłnej infuzji chlorku sodu roztworu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Należy ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne. W zależności od nasilenia reakcji na wlew i koniecznych interwencji, należy czasowo lub na stałe przerwać podawanie produktu Riximyo®. W większości przypadków po całkowitym ustąpieniu objawów infuzję można zastosować ponownie z szybkością zmniejszoną o 50% (np. z 100 mg/godz. do 50 mg/godz.). Produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu Riximyo®. Nie są dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością serca (klasy III wg NYHA) lub ciężką, niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U chorych leczonych rytuksymabem z wcześniej bezobjawową chorobą niedokrwienną serca dochodziło do występowania jej objawów jak również migotania i trzepotania przedsionków. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia produktem Riximyo® u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne, należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowych związanych z reakcjami wynikającymi z infuzji. W trakcie podawania leku tych chorych należy poddawać dokładnej kontroli. Ponieważ w trakcie infuzji rytuksymabu może występować niedociśnienie, należy rozważyć możliwość przerwania stosowania leków obniżających ciśnienie krwi na 12 godzin przed infuzją produktu Riximyo®. Reakcje związane z wlewem u pacjentów z GPA, MPA i PV były spójne z reakcjami obserwowanymi u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu. <i>Zaburzenia ze strony serca</i> U pacjentów leczonych rytuksymabem występowały objawy dławicy piersiowej, zaburzenia rytmu serca, takie jak trzepotanie lub migotanie przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie. <i>Zakażenia</i> Jak wynika z wiedzy o mechanizmie działania rytuksymabu oraz ważnej roli limfocytów B w utrzymaniu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, u pacjentów leczonych rytuksymabem występuje zwiększone ryzyko zakażeń. Podczas leczenia rytuksymabem może istnieć podwyższone ryzyko wystąpienia zakażeń w tym śmiertelnych. Leku nie należy podawać pacjentom z czynnymi ciężkimi zakażeniami (np. gruźlica, sepsa, zakażenia oportunistyczne lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. osobom z bardzo niską liczbą limfocytów CD4 lub CD8)). Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając stosowanie rytuksymabu u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami podstawowymi, które mogą sprzyjać występowaniu ciężkich zakażeń np. hypogammaglobulinemia. Zaleca się określenie poziomu immunoglobulin przed rozpoczęciem leczenia produktem Riximyo®.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
		Pacjenci zgłaszający objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia po leczeniu produktem Riximyo® powinni zostać bezzwłocznie poddani ocenie i odpowiedniemu leczeniu. Przed podaniem kolejnego cyklu leczenia pacjent powinien być poddany ocenie potencjalnego ryzyka zakażenia. U pacjentów leczonych rytuksymabem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów lub chorób autoimmunizacyjnych, włącznie z układowym toczniem rumieniowatym i zapaleniem naczyń, zaobserwowano bardzo rzadko śmiertelne przypadki wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (PML). Po zastosowaniu rytuksymabu stwierdzono przypadki enterowirusowego zapalenia opon i mózgu, w tym przypadki śmiertelne. Fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych w diagnostyce zakażeń. Ze względu na ryzyko fałszywie ujemnych wyników badań serologicznych w diagnostyce zakażeń, należy rozważyć użycie alternatywnych narzędzi diagnostycznych w przypadku pacjentów zgłaszających się z objawami wskazującymi na występowanie rzadkiej choroby zakaźnej, np. Wywołanej przez wirus Zachodniego Nilu lub neuroboreliozy. <i>Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B</i> Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA i MPA otrzymujących rytuksymab, w tym zakończonych zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Riximyo® należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. <i>Późna neutropenia</i> Przed każdym cyklem podawania produktu Riximyo i regularnie do 6 miesięcy po zakończeniu terapii, jak również w przypadku pojawienia się oznak lub objawów zakażenia, należy oznaczać poziom neutrofili we krwi. <i>Reakcje skórne</i> Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem Riximyo, leczenie tym lekiem powinno być na stałe przerwane. <i>Immunizacja</i> Lekarze powinni sprawdzić, jakie szczepienia są konieczne u osób, u których rozważa się zastosowanie produktu Riximyo®, a pacjenci powinni mieć w miarę możliwości wykonane wszystkie szczepienia zalecane w kalendarzu szczepień, postępując zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczepienia powinny być wykonane co najmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem produktu Riximyo®.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
		Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu rytuksymabem. Dlatego też szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem Riximyo® lub u pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B. Pacjenci leczeni produktem Riximyo® mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W randomizowanym badaniu, pacjenci z RZS leczeni rytuksymabem i metotreksatem uzyskali porównywalną odpowiedź na szczepienia przypominające z antygenem tężca (39% w porównaniu do 42%), obniżoną odpowiedź na polisacharydową szczepionkę pneumokokową (43% w porównaniu do 82% w odniesieniu do przynajmniej 2 serotypów przeciwciał pneumokokowych) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. <i>Keyhole Limpet Haemocyanin</i>) (47% w porównaniu do 93%), otrzymywany 6 miesięcy po zakończeniu terapii rytuksymabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko metotreksat. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania zabitych szczepionek podczas terapii rytuksymabem, powinny być one podane w czasie do 4 tygodni przed podaniem kolejnej dawki rytuksymabu. Ogólnie na podstawie doświadczeń z terapią rytuksymabem stosowana przez ponad rok u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, stosunek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciw antygenom paciorkowca zapalenia płuc, grypy, świnki, różyczki, ospy i anatoksyny tężca był podobny do obserwowanego wyjściowo. <i>Współistniejące/sekwencyjne użycie innych DMARDs u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów</i> Jednoczesne stosowanie produktu Riximyo® i innych terapii przeciwreumatycznych nie rekomendowanych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, nie jest zalecane. Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych służące do oceny bezpieczeństwa sekwencyjnego używania innych DMARDs (w tym inhibitory TNF i inne leki biologiczne) po leczeniu rytuksymabem. Dostępne dane wskazują, że częstość występowania klinicznie istotnych infekcji jest taka sama jak u pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem. Jednak pacjenci, u których po leczeniu rytuksymabem stosowane są leki biologiczne i(lub) DMARDs, powinni być obserwowani w kierunku objawów infekcji. <i>Nowotwory złośliwe</i> Leki immunomodulujące mogą nasilać ryzyko występowania nowotworów złośliwych. Jednakże z dostępnych danych nie wynika zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych po zastosowaniu rytuksymabu we wskazaniach autoimmunologicznych poza tym, które wynika z podstawowej choroby autoimmunologicznej. <u>Substancje pomocnicze</u> Produkt leczniczy zawiera 2,3 mmol (lub 52,6 mg) sodu na fiolkę 10 ml i 11,5 mmol (lub 263,2 mg) sodu na fiolkę 50 ml co odpowiada 2,6% (w przypadku fiołki 10 ml) i 13,2% (w przypadku fiołki 50 ml) zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	Nie przeprowadzono badań in vivo dotyczących interakcji. Podczas podawania bendamustyny w skojarzeniu z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść do nasilenia działania tego produktu leczniczego i (lub) równocześnie stosowanych	Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji rytuksymabu z innymi lekami. U chorych na PBL równoczesne stosowanie rytuksymabu nie wpływa na parametry farmakokinetyczne fludarabiny ani cyklofosfamidu. Ponadto nie ma zauważalnego wpływu fludarabiny ani cyklofosfamidu na parametry farmakokinetyczne rytuksymabu. U chorych na

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
	leków na szpik kostny. Każdy rodzaj leczenia wpływającego na pogorszenie stanu ogólnego pacjenta lub zahamowanie czynności szpiku może nasilać toksyczność bendamustyny. Jednoczesne stosowanie 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 śmierci. Ryzyko to jest większe u pacjentów, u których czynność układu odpornościowego jest upośledzona w związku z chorobą podstawową. Bendamustyna jest metabolizowana z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP). Istnieje zatem możliwość interakcji z inhibitorami CYP1A2, takimi jak: fluwoksamina, cyprofloksacyna, acyklowir lub cymetydyna. Dzieci i młodzież Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.	reumatoidalne zapalenie stawów równoczesne podawanie metotreksatu nie wpływało na parametry farmakokinetyczne rytuksymabu. U pacjentów, u których obecne są ludzkie przeciwciała przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA) lub przeciwciała przeciwleukowe (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 rytuksymabem. 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.
Działania niepożądane	Najczęstsze działania niepożądane bendamustyny chlorowodoru to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty). Szczegóły dotyczące profilu bezpieczeństwa zostaną przedstawione w Analizie klinicznej.	<u>Doświadczenie dotyczące dorosłych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)</u> Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Ogólny profil bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i PBL został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejstracyjnych typu PMS (ang. <i>Post-marketing surveillance</i>). U tych pacjentów w leczeniu stosowano rytuksymab albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią. Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) u pacjentów otrzymujących rytuksymab 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 rytuksymabu. 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. Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się: • działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza). • infekcje, • zdarzenia sercowo-naczyniowe, Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Bendamustine Accord® (bendamustyna, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [113]	Riximyo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [114]
		zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML).
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.	Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem Warunki przechowywania nieotwartej fiołki poza lodówką, patrz punkt 6.3. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa	Sandoz GmbH Biochemiestr. 10 6250 Kundl Austria
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	22166	Riximyo 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/17/1184/001 EU/1/17/1184/002 Riximyo 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/17/1184/003 EU/1/17/1184/004
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.11.2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.09.2021	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwca 2017 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2022

9.2. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Akalabrutynib (produkt leczniczy Calquence®) w leczeniu I oraz kolejnych linii terapii chłoniaka z komórek płaszczka. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Maj-czerwiec 2025

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz.2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2 .
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.8.3.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3, 2.4 i 2.6, rozdz. 5.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.7.3.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.4.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.4.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry?	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.