

BRUKINSA

v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)

Celý název přípravku: BRUKINSA 80mg cps 120

Účinná látka²:

Zanubrutinib je kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy (dále jen „BTK“ – viz podrobněji níže pozn. 4), vytváří kovalentní vazbu s cysteinovým zbytkem v aktivním místě Brutonovy tyrozinkinázy (dále jen „BTK“ – viz podrobněji níže pozn. 5), což vede k inhibici aktivity BTK. BTK je signální protein B-buněčného receptoru (BCR) a také drah cytokinového receptoru. V B-buňkách dochází při signalizaci BTK k aktivaci drah potřebných pro proliferaci, prostup (tzv. trafficking), chemotaxi a adhezi B-buněk.

Držitel registrace²: BeiGene, zastoupení pro ČR²: Swixx Biopharma

Indikace dle SPC²:

LP BRUKINSA má registraci pro celkem 4 indikace, ale pro tuto FE analýzu je LP žádán jen pro indikaci týkající se chronické lymfocytární leukémie, konkrétně: „v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL – pozn. autora viz podrobněji níže odstavec „Stručná charakteristika onemocnění“ a níže pozn. 21)“.

Dávkování a opatření při léčbě LP BRUKINSA dle SPC²:

Doporučená **celková denní dávka zanubrutinibu je 320 mg** - denní dávku je možné užívat 1x denně (tj. 4 tobolky po 80 mg) nebo rozdělenou do dvou dávek po 160 mg (tj. 2 tobolky po 80 mg). Léčba LP má pokračovat až do progresu onem. nebo nepřijatelné toxicity. Tvrdé tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Z důvodu nežádoucích účinků 3./vyššího stupně nebo při souběžném užívání inhibitorů/ induktorů CYP3A je doporučena úprava dávky – viz Přílohu č. 1.

U pacientů léčených tímto LP se vyskytly závažné a fatální hemoragické příhody – současná antiagregační nebo antikoagulační léčba může zvyšovat riziko krvácení a známky krvácení je proto u nich nutno sledovat (úprava dávky dle doporučení může být nutná při výskytu nežádoucích účinků stupně 3. nebo vyšší – viz Přílohu č. 1). **Současně s LP BRUKINSA nemá být podáván warfarin nebo další antagonisté vitamínu K. Má se zvážit poměr přínosů a rizik vysazení zanubrutinibu na 3 až 7 dnů před operací a po operaci v závislosti na typu operace a riziku krvácení.**

U pacientů léčených tímto LP se vyskytly fatální a nefatální infekce (bakteriální, virové nebo mykotické, event. sepse) a oportunní infekce (např. herpetické virové infekce, kryptokokové infekce, aspergilóza a pneumocystóza) – mají se proto zvážit možnosti profylaxe podle standardních postupů pacientů s vyšším rizikem infekcí.

Při léčbě tímto LP byl na základě laboratorních měření hlášen výskyt cytopenií 3. nebo 4. stupně, včetně neutropenie, trombocytopenie a anemie - během léčby je tedy nutno sledovat 1x měsíčně celkový krevní obraz.

U pacientů s hematologickými malignitami léčených tímto LP se vyskytly druhé primární malignity (včetně nekožního karcinomu), nejčastějšími druhými primárními malignitami byly karcinomy kůže (bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže) - pacienti mají proto používat ochranu před sluncem.

U pacientů s hematologickými malignitami léčených tímto LP, zejména u pacientů s rizikovými faktory srdečních komplikací, hypertenzí a akutními infekcemi a u starších pacientů (tj. ≥ 65 let), se vyskytla fibrilace síní a flutter síní - je nutno tedy sledovat event. známky a příznaky fibrilace síní či flutteru síní.

Další opatření:

- u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (tj. CrCl ≥ 30 ml/min podle odhadu s použitím Cockcroft-Gaultovy metody) se nedoporučuje provádět žádné úpravy dávky, u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (tj. CrCl < 30 ml/min) a ESRD je k dispozici pouze omezené množství údajů, je tedy nutno sledovat event. výskyt nežádoucích účinků,
- úpravy dávky nejsou nutné u pacientů s mírnou (tj. třída A podle Child-Pugha) nebo středně závažnou poruchou funkce jater (tj. třída B podle Child-Pugha), **doporučená dávka LP u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (tj. třída C podle Child-Pugha) je 80 mg dvakrát denně** (u těchto pacientů nebyla hodnocena bezpečnost LP, proto je nutno bedlivě sledovat event. výskyt nežádoucích příhod).

Stav LP v ČR k datu 21. 2. 2024:

LP BRUKINSA získal registraci¹ (centralizovaným postupem EMA pro EU) dne 22. 11. 2021, ale rozšíření indikací o CLL bylo registrováno až 15. 11. 2022. **LP BRUKINSA má pro indikaci CLL úhradu ze zdravotního pojištění od 1. 11. 2023** stanovenou ve správním řízení sp. zn. SUKLS120337/2023²⁴. SUKL stanovil² uvedenému léčivému přípravku **preskripční omezení „S“ a indikační omezení „P“ s následujícími podmínkami úhrady:** „V monoterapii u dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodné na chemo-imunoterapii; (d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p (poznámka autora této FE analýzy: viz pozn. 33 a 36). Přípravek je hrazen do progresu onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity. Pacienti nesmějí být souběžně léčeni warfarinem ani silnými a středně silnými induktory CYP3A“. **Výše uvedené podmínky pod body a) až c) se tedy týkají pacientů s relabující nebo refrakterní CLL (tj. použití LP jako 2. a vyšší linie léčby) a podmínka pod bodem d) se týká pacientů s CLL s del(17p)/mutací TP53 jak pro 1. linii léčby, tak jako 2. a vyšší linie léčby. Viz také pozn. 78.**

Stručná charakteristika onemocnění:

Chronická lymfocytární leukémie/lymfom z malých lymfocytů (dále jen „chronic lymphocytic leukemia – CLL“/„small lymphocytic lymphoma – SLL“ – viz také níže pozn. 21) je nádor zralých B buněk charakterizovaný progresivní akumulací **monoklonálních B lymfocytů¹⁰**. Ačkoliv buňky CLL/SLL vypadají jako zralé malé lymfocyty pozorované v periferní krvi normálních jedinců, jsou to funkčně nekompetentní klonální B buňky zastavené v procesu diferenciaci B buněk v mezistupni někde mezi pre-B buňkami a zralými B buňkami, možná v podskupině B buněk již "aktivovaných, s antigenem setkanými"²⁰. Za tzv. „normální protějšky“ buněk CLL/SLL lze považovat specifické podskupiny CD5+ B lymfocytů – tzv. „buňka původu“ se pravděpodobně liší mezi případy CLL/SLL „s“ či „bez“ přítomnosti mutovaných genů pro variabilní oblast těžkého řetězce imunoglobulinů (tzv. „IGHV“ – viz také Přílohu č. 8): **• CLL/SLL s nemutovaným IGHV (tvoří ji cca 50 % pacientů s CLL⁵⁸)** – exprese se podobá zralým CD5+ B lymfocytům, které jsou před vstupem do germinálních center (viz níže pozn. 31), tj. jedná se o buňky, které jsou polyreaktivní a klinicky agresivnější, **• CLL/SLL s mutovaným IGHV (cca také 50 % pacientů s CLL⁵⁸)** – exprese se podobá CD5+ CD27+ B lymfocytům, které již prošly germinálním centrem (viz níže pozn. 31); tzn. že buňky mají úzkou antigenní specifitu (tj. jsou více tzv. anergní) a jsou také klinicky (jako CLL/SLL) méně agresivní²⁰. Genetické abnormality jsou přítomny u naprosté většiny nádorů CLL/SLL již při diagnóze, další genetické abnormality jsou získány s vývojem onemocnění CLL, většina nádorů CLL/SLL má také tisíce mutací somatických genů a několik aberantních buněčných signálních drah²⁰. Nejdůležitějšími komponentami patobiologie onemocnění CLL je porušená apoptóza (tj. programovaná buněčná smrt) kvůli nadměrné expresi proteinu BCL2 („B-cell leukemia/lymphoma 2“) a zvýšená míra proliferace lymfocytů cestou na antigenu nezávislé a konstitutivní aktivaci dráhy BCR (tzv. „B-cell receptor“, viz Přílohu č. 2)⁵⁸ – viz podrobněji níže pozn. 33 a **Přílohu č. 9**. CLL je považována za identickou (tj. jedná se o jedno onemocnění s různými projevy) s non-Hodgkinovým lymfomem typu SLL, maligní buňky pozorované u CLL a SLL mají tedy identické patologické a imunofenotypové rysy – pojem CLL se používá tehdy, když se onemocnění projevuje primárně v krvi, zatímco termín SLL se používá, když je postižení primárně v uzlinách¹⁰. **CLL/SLL je nejrozšířenější leukémií u dospělých v západních zemích, představuje přibližně 25 až 35 % všech leukémií v USA¹⁰. U méně než 10 % pacientů se CLL/SLL projevuje primárně v lymfatických uzlinách jako non-Hodgkinův lymfom (tzn. jako SLL** – viz podrobněji níže pozn. 17); samotné SLL představuje méně než 5 % všech non-Hodgkinových lymfomů¹⁰. CLL/SLL je častější u mužů, poměr mužů a žen je přibližně 1,2:1 až 1,8:1 – incidence mezi muži a ženami je v Evropě 5,87 a 4,01 případů na 100 000 obyvatel za rok¹⁰. Onemocnění je častější v kavkazské populaci, oproti černošské, hispánské nebo asijské populaci¹¹. **CLL/SLL je považována především za onemocnění starších dospělých s mediánem věku při diagnóze přibližně 70 let (přibližně 2/3 pac. jsou starší 65 let¹¹)**, zatímco incidence s přibývajícím věkem neustále stoupá, není neobvyklé stanovit tuto diagnózu i u mladších jedinců (např. od 30 do 39 let)¹⁰. Staging onem. CLL/SLL se provádí buď podle modifikovaného systému Rai nebo Binet¹¹ – viz Přílohu č. 11. **CLL je tedy onem. zejména seniorů a téměř 90 % nově diagnostikovaných pac. má alespoň jednu komorbiditu, ty jsou různé: jiné malignity, metabolické poruchy, kardiovaskulární a respirační onemocnění¹⁴.**

Většina pacientů se cítí zcela dobře a bez příznaků (cca 70 % pac. v době diagnózy⁵⁸) a onemocnění CLL se obvykle odhalí v okamžiku nálezu absolutní lymfocytózy při rutinním hodnocení krevního obrazu¹⁰. Co se také symptomatických pacientů v době diagnózy (cca 30 %), tak největší podíl z nich (cca ½) má nebolestivý otok lymfatických uzlin (často v krční oblasti, které spontánně přibývají a ustupují, ale úplně nezmizí¹⁰), 20-50 % z nich má pak zvětšenou slezinu nebo játra, jen 5 - 10 % pacientů má typické tzv. "B" příznaky lymfomu, které zahrnují jeden nebo více příznaků, tj.: **•** neúmyslný úbytek hmotnosti ≥ 10 procent tělesné hmotnosti během předchozích 6 měsíců, **•** horečky $> 38^{\circ}\text{C}$ po dobu ≥ 2 týdnů bez známek infekce, **•** noční pocení bez známek infekce, **•** extrémní únava (tj. ECOG stav 2 nebo horší; neschopnost pracovat nebo neschopnost vykonávat obvyklé činnosti)^{10,58}. **Příležitostně se projevují u CLL příznaky získané (tj. sekundární) imunodeficiency/hypogamaglobulinémie** **pojevující se infekcemi** (zejména dutin a plic – max. 10 % ze symptom. pacientů) **a autoimunitními komplikacemi**, jako je: hemolytická anémie (max. 10 % ze symptom. pacientů⁵⁸), trombocytopenie (max. 2 %⁵⁸), čistá aplazie červených krvinek, nebo přehnané reakce na bodnutí nebo kousnutí hmyzem (zejména kousnutí komárem)^{10,58} – viz podrobněji níže pozn. 51.

CLL/SLL je (pokud jde o průběh onemocnění) **vysoce heterogenním onemocněním**, s několika prognostickými faktory souvisejícími jak s pacientem (např. věk a komorbidity), tak se samotným onemocněním (např. stadium onemocnění a stav přeuspořádání genu těžkého řetězce imunoglobulinu) - ztráta lokusu TP53 na chromozomu 17p13.1 (tzv. „del(17p)“) či mutace TP53 (vyskytují se cca u 10 % dosud neléčených pac.⁵⁸ - viz níže pozn. 33 a 36) jsou nejvýznamnějším prognostickým znakem špatného průběhu u CLL¹¹. Zatímco celková míra 5-letého přežití u CLL/SLL je vysoká (> 85 % v USA) u těch, kteří dostávají vhodnou léčbu, lze očekávat, že **méně než 25 % pacientů z podskupiny s nejvyšším rizikem (tj. na základě dysfunkce genu TP53 (tj. cca 3-10 % pacientů¹⁴) a dalších klinických faktorů – viz informace výše) přežije 5 let¹¹**!

Podle odhadu potřebuje ročně zahájit v ČR novou léčbu přibližně 300 pacientů s relabující nebo refrakterní CLL (dále jen „R/R CLL“) - přibližně 89 % této populace je naivních pro BTKi a 90 % z nich splňuje podmínku dobrého výkonnostního stavu (tj. ECOG PS 0-1), předpokládaný léčebný mix u této populace v ČR dle žadatele o úhradu zahrnuje cBTKi (60 % - viz podrobněji níže pozn. 4), BCL-2i (25 % - viz podrobněji níže pozn. 23) a přeléčení již dříve používanou chemoimunoterapií (15 %)¹⁴ – viz podrobněji také níže odstavec „Postavení léčiva ...“. **Odhad dle žadatele o úhradu je, že každý rok zahájí léčbu skupinou BTKi (viz podrobněji níže pozn. 4) u R/R CLL v ČR cca 140 pacientů¹⁴.**

Pro zahájení léčby CLL jako první linie léčby se odhaduje v ČR celkem cca 260 pacientů za rok - podle odborného posudku by měla být léčba pacientů s del(17p)/mutací TP53 (viz podrobněji níže odstavec „Postavení léčiva ...“) v ČR rozdělena v poměru 1:1 mezi BTKi a kombinaci venetoklax+obinutuzumab - odhaduje se tedy, že léčbu skupinou BTKi zahájí každý rok v ČR cca 10 pacientů s CLL s del(17p)/mutací TP53 (viz pozn. 33 a 36) jako 1. linii léčby¹⁴.

Aktuálně je HOK FN Olomouc předpokládáný²² počet pacientů pro LP BRUKINSA v daném roce 10.

Postavení léčiva v klinické praxi a relevantní komparátory:

Chronická lymfocytární leukémie (dále jen „CLL“) i lymfom z malých lymfocytů (dále jen „SLL“) mají stejnou biologii (viz předcházející odstavec) i stejný způsob léčby⁵⁸. U většiny pacientů s CLL (70-80 %⁵⁸) není potřebné v době diagnózy zahajovat léčbu (cca 30 % pac. vzhledem ke svému věku v době diagnózy není vůbec léčeno⁵⁸), je tomu tak především proto, že: ● CLL je extrémně heterogenní onemocnění (viz výše odstavec „*Stručná charakteristika onemocnění*“) s určitými podskupinami pacientů s mírou přežití bez léčby, která je podobná normální populaci, ● snad s výjimkou alogenní transplantace krvetvorných buněk nelze CLL vyléčit současnými možnostmi léčby, ● randomizované studie hodnotící okamžité vs opožděné léčebné strategie nezjistily žádné zlepšení dlouhodobého přežití při včasné léčbě³⁹. **Zahájení léčby CLL se řídí dle mezinárodně uznávaných kritérií IWCLL 2018 - nemocní s pokročilým onemocněním CLL (tj. stádium III a IV dle Rai nebo stádium C dle Bineta – viz Přílohu č. 11) jsou indikováni k zahájení léčby**, pouze u malé skupiny nemocných se stabilní mírnou anémií či trombocytopenií je možno léčbu nezahajovat a pečlivě monitorovat, **u nemocných se středně pokročilým onemocněním (Rai I/II či Binet B – viz Přílohu č. 11) by měla být léčba zahájena pouze při průkazu aktivity CLL (pro definici aktivního onemocnění CLL viz Přílohu č. 12)⁴⁰. Pacienti s pokročilejším stadiem CLL nebo ti, kteří vykazují příznaky či progresivní onemocnění, mají medián přežití bez léčby mezi 18 měsíci a 3 roky (oproti tomu skupina všech pacientů s CLL dosahuje cca 90 % míry 5letého přežití od diagnózy⁵⁸) – terapie je těmto pac. nabízena s cílem zmírnit příznaky, prodloužit období bez progresu a celkové přežití („OS“), je obtížné odhadnout přežití s moderními terapiemi, které zahrnují nové látky, vzhledem ke krátkému sledování studií hodnotících tyto kombinace (u nových léčeb. postupů se očekávaná doba přežití může pohybovat od několika let až po desetiletí a závisí na vlastnostech onemocnění CLL, charakteristikách pacienta a volbě léčby)³⁹. S nástupem nových cílených léčiv (BTKi - viz pozn. 4, inhibitorů Bcl-2 – viz pozn. 23, inhibitorů fosfatidylinositol 3 kinázy [PIK3i] - viz pozn. 57) se v rozvinutých zemích výrazně zlepšila prognóza pacientů s CLL (viz Přílohu č. 14): v éře BTKi dosahovalo 5letého celkového přežití přes 60 % léčených, po příchodu Bcl-2i venetoklaxu dosahuje 5letého přežití cca 86 % léčených²⁴.**

Hodnocení léčeb. odpovědi se řídí doporučeními IWCLL. **Hodnocení léčebné odpovědi je vhodné provést po 2–3 měs. od ukončení léčby z důvodu umožnění regenerace v krevním obraze po myelotoxických režimech typu FCR (viz dále níže text). V případě léčby BTKi (viz pozn. 4) a Bcl-2 (viz pozn. 23), kdy je léčba dlouhodobá, je zapotřebí opakované posouzení léčebné odpovědi během léčby.** Hodnocení léčebné odpovědi se opírá o fyzikální vyšetření a vyšetření krevního obrazu s difer. rozpočtem leukocytů. Tato vyšetření mohou být doplněna o vyšetření kostní dřeně a vyšetření zobraz. metodami. **Ideálním cílem léčby je dosažení kompletní remise (tzv. „CR“ – viz podrobněji Přílohu č. 13),** vzhledem k tomu, že LP zasahující do signalizace B-buněčného receptoru způsobují redistribuci maligních lymfocytů z mizních uzlin do periferní krve s následnou lymfocytózou, která může být přechodná v úvodu léčby, ale také může trvat i řadu měsíců, byla navržena nová kategorie „částečná odpověď s lymfocytózou“ (tzv. „PR-L“) - jde o případ, kdy pacient nesplní kritérium částečné odpovědi (tzv. „PR“ – viz Přílohu č. 13) z důvodu lymfocytózy vyvolané léčbou, tato kategorie slouží zejména k tomu, aby nemocným v léčbě BTKi nebyla předčasně ukončena léčba; PR-L by neměla být považována za progresi CLL. **Relaps je stav, kdy u nemocného, jenž dosáhl po léčbě CR nebo PR (viz Přílohu č. 13), dojde za ≥ 6 měsíců od skončení léčby k progresi nemoci (viz definice PD v Příloze č. 13). Refrakterní onemocnění CLL je definováno jako nedosažení CR nebo PR či relaps/progrese do 6 měsíců od ukončení léčby.⁴⁰**

Neexistuje žádný všeobecně dohodnutý standardní léčebný režim v 1. linii léčby CLL/SLL a praxe jednotlivých pracovišť se často liší⁴¹. **Obecně je výběr terapie u pacienta závislý na:** • **stratifikace genetického rizika nádoru** (testování del(17p) metodou FISH, mutace TP53 a IGHV metodou NGS je rozhodující pro výběr vhodné léčby – viz výše odstavec „Stručná charakteristika onemocnění“ a níže v textu tabulka!), • **komorbidity u pacientů a další užívané léky** (např. komorbidity se mohou „překrývat“ s očekávanou toxicitou léčiva nebo ovlivnit metabolismus tohoto léčiva, lékové interakce jsou u cílených terapií časté!), • **preferenze pacienta a cíle léčby**, • **logistika/dostupnost léčiv**⁴¹.

Přehled genetického testování (viz také pozn. 33) u CLL a jeho klinický význam – dle zdroje uvedeného pod pozn. 43:
(FISH - fluorescenční in situ hybridizace; NGS - next-generation sequencing; CIT - chemoimunoterapie; BTKi - BTK inhibitor; BCL2i - BCL2 inhibitor, IGHV - gen pro variabilní oblast těžkého řetězce imunoglobulinu, SHM – somatická hypermutace)

Genetic test	Technology	Frequency	Clinical utility
TP53 aberrations	FISH analysis NGS or Sanger	del(17p) and/or TP53 ^{mut} : 5-12% [†]	CIT: Prognostic and predictive BTKi/BCL2i: Predictive
IGHV gene SHM status	Sanger or NGS	U-CLL: 30-40% M-CLL: 60-70%	CIT: Prognostic, predictive (M-CLL) BTKi/BCL2i: Predictive (U-CLL)
Complex karyotype	Cytogenetics or microarrays	High-CK: 5 or more aberrations (2%)*	CIT: Prognostic BTKi/BCL2i: To be determined [‡]

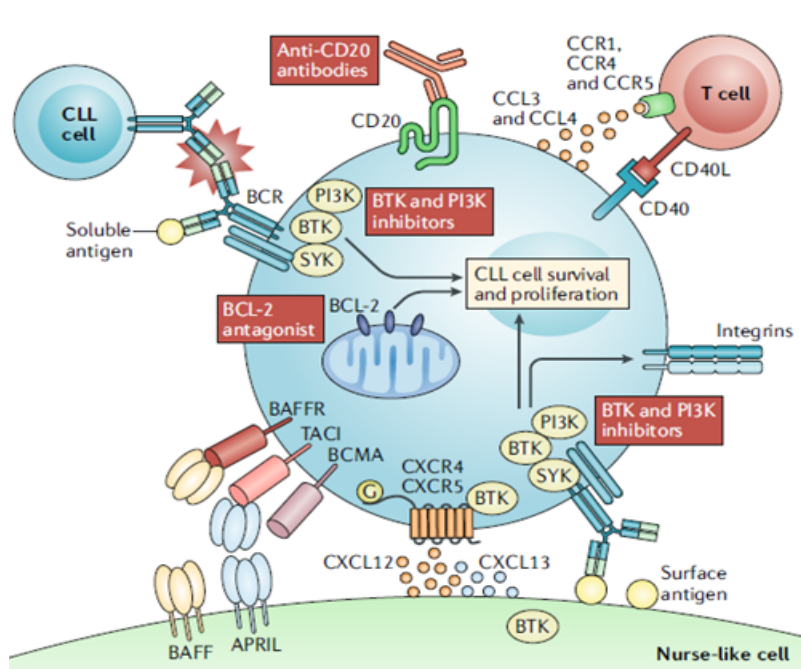
*Includes cases without TP53 aberrations. †In roughly 40-60% of cases with TP53 aberrations, del(17p) is detected together with a TP53 mutation, while another 20-30% of cases carry one or two TP53 mutations without del(17p) ‡Data is still limited for patients treated with BTKi/BCL2 inhibitors.

Před rokem 2014 závisela volba léčby 1. linie pro pacienty s CLL na věku/kondici pacienta - mladí (≤ 65 let) a zdatní pacienti byli léčeni fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem (tzv. „FCR“ - byl to historicky 1. režim, který navodil vysokou míru kompletní remise a poskytl výhodu celkového přežití ve srovnání s režimem FC⁴⁵), pacienti ve věku 65–75 let obvykle dostávali bendamustin a rituximab (tzv. „BR“), starší nebo „křehcí“ pacienti byli často léčeni chlorambucilem $\pm$ anti-CD20 monoklonálními protilátkami⁴⁷. Tyto tzv. chemoimunoterapeutické režimy (dále jen „CIT“) byly spojeny s toxicitou a omezenou účinností, zejména u pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými nebo molekulárními rysy (viz text níže a podrobněji Přílohu č. 16)⁴⁷. **V důsledku omezených úhradových kritérií je ale v ČR dosud považován za hlavní léčebnou možnost u pac. v dobrém stavu bez závažných přidružených onemocnění* a s normální funkcí ledvin režim FCR ! - dlouhodobé remise lze ale očekávat jen u pac. s mutovaným IGHV genem, bez del(17p)/mutace TP53**⁴⁰!

*Pacienti jsou obvykle považováni za nevhodné pro intenzivní CIT režimy, jako je FCR, pokud mají 1 nebo více z následujících nálezů: ECOG PS ≥ 2 , CIRS (tj. cumulative illness rating scale) >6 , významné jaterní poškození (Child- Pugh třídy B nebo C) a clearance kreatininu (CrCl) <70 ml/min⁴⁶.

Léčba CLL se dramaticky změnila příchodem cílených terapií (tzn. BTKi – viz pozn. 4, venetoklaxu jako Bcl-2i – viz pozn. 23 a PI3K inhibitory): studie prokázaly jasný přínos těchto látek přežití bez progresu („PFS“) a v některých případech také přínos celkového přežití („OS“) ve srovnání s CIT - tyto cílené látky jsou v současnosti schváleny jako monoterapie nebo v kombinaci s anti-CD20 monoklonálními protilátkami (viz podrobněji Přílohu č. 15)⁴⁷.

Přehled a místa působení cílených terapií u CLL (pro BCL-2 viz Přílohu č. 27, pro anti-CD20 monoklonální protilátky viz Přílohu č. 15, pro BTK a PI3K viz Přílohu č. 2) – dle zdroje uvedeného níže pod pozn. 45:



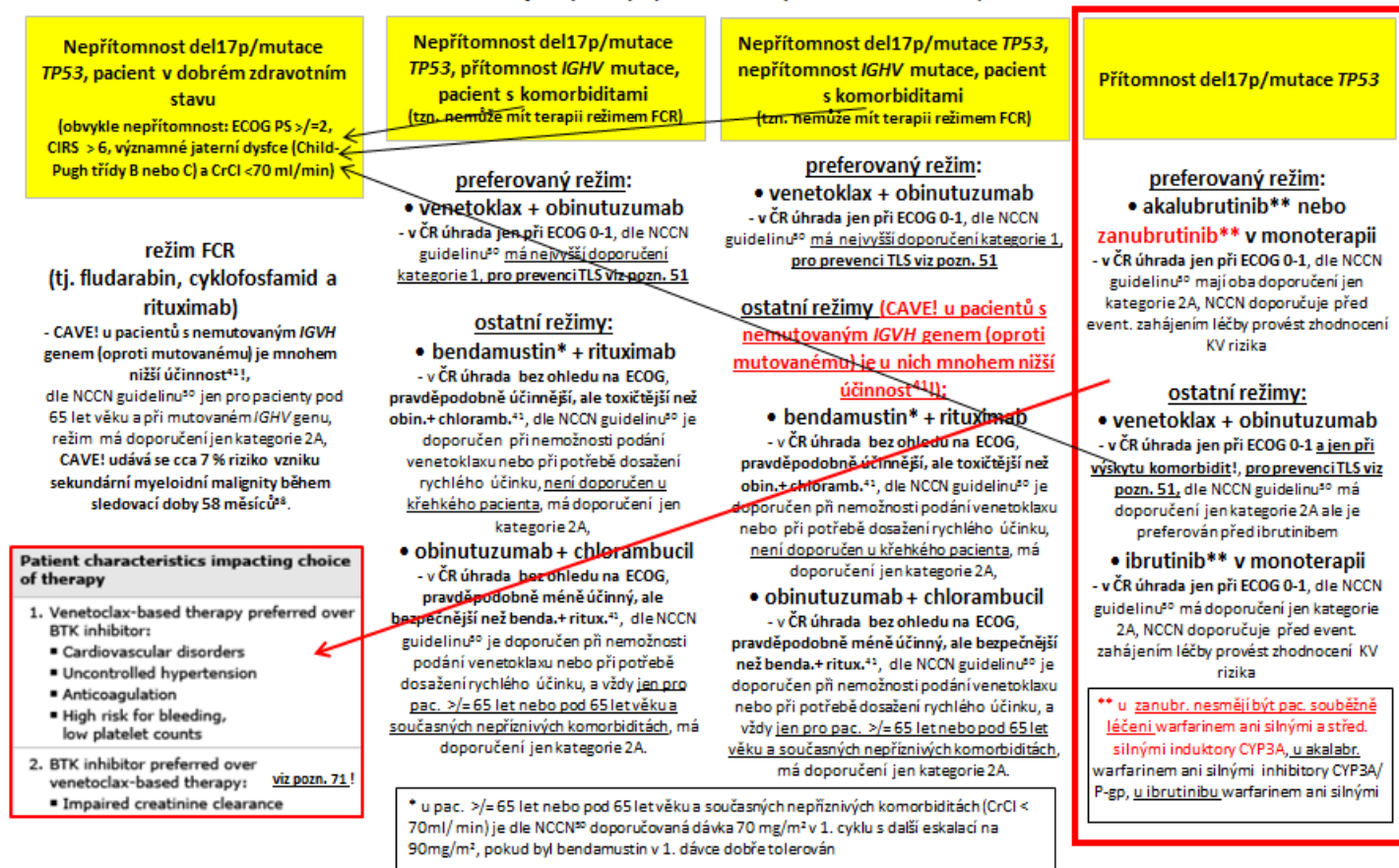
Buňky CLL proliferují v sekundárních lymfatických orgánech, jako jsou lymfatické uzliny a slezina, kde tvoří charakteristická proliferativní centra nazývaná „pseudofolikuly“. V těchto pseudofolikulách se CLL buňky zapojují do komplexních interakcí řadou nemaligních buněk, které tvoří tzv. „mikroprostředí“ CLL, monocyte- derived nurse- like buňkám (tzv. „NLC“), často označované jako makrofágy spojené s nádorem nebo lymfomem a T lymfocyty jsou důležitými prvky této niky. Stejně jako u nemaligních B lymfocytů má aktivace a signalizace B lymfocytárního receptoru (tzv. „BCR“) ústřední roli v proliferaci a přežití buněk CLL. **Regulátor apoptózy BCL-2 je důležitý antiapoptotický protein, je nadměrně exprimován v buňkách CLL a podporuje přežití těchto buněk inhibicí proapoptotických proteinů. Antagonista BCL-2 venetoklax může tento mechanismus přežití narušit. BTK a PI3K jsou klíčové kinázy zapojené do signalizace downstream od B buněčného receptoru (tzv. „BCR“) a jsou příslušnými cíli léčby CLL ibrutinibem, resp. idelalisibem.** Tyto kinázy mají také roli v signálních kaskádách, jako jsou ty, které jsou indukovány prostřednictvím chemokinových receptorů (CXCR4) a adhezích molekul (integriny). Kromě toho jsou tyto kinázy exprimovány nejen buňkami CLL, ale také okolními buňkami v mikroprostředí; například BTK je vyjádřen pomocí NLC. **Ibrutinib a idelalisib tedy indukují komplexní změny v mikroprostředí CLL.** Narušená signalizace a funkce chemokinových receptorů a adhezích molekul skutečně vysvětlují redistribuci lymfocytózu, která je charakteristicky pozorována u pacientů s CLL po léčbě inhibitory BTK nebo PI3K. **CD20 je cílem tradičních (rituximab) a nových protilátek proti CD20 (ofatumumab a obinutuzumab).**

Pacienti s del(17p)/mutací genu TP53 (vyskytuje se cca u 10 % dosud neléčených pac., ale až u 23 - 50 % pacientů s relapsem CLL⁵⁸) jsou považováni za pacienty s velmi vysoce rizikovým onemocněním CLL, mají obecně horší odpověď na chemoimunoterapii a mají tendenci vykazovat výraznou rezistenci vůči genotoxickým chemoterapiím, kterou nelze překonat přidáním protilátek anti-CD20^{11,41}. Pacienti s nemutovaným IGHV (cca 50 % pacientů s CLL⁵⁸) a bez del(17p)/mutace genu TP53 jsou považováni za pacienty s vysoce rizikovým CLL, a pacienti s mutovaným IGHV (cca 50 % pacientů s CLL⁵⁸) a bez del(17p)/mutace genu TP53 jsou považováni za pacienty s onem. CLL se standardním rizikem⁴⁶. Pro celou populaci pacientů s CLL se dnes uvádí, že až 80 % pacientů je po 5 letech v remisi onemocnění⁵⁸.

Jako nejpravděpodobnější algoritmus úvodní léčby CLL dle úhradových podmínek příslušných LP k datu 23.2.2024, s ohledem na doporučení v ČR (viz níže pozn. 40), doporučení NCCN (viz níže pozn. 50) a UpToDate (viz níže pozn. 41) – pro srovnání účinků/bezpečnosti cílených léčiv viz Přílohu č. 16, pro další charakteristiky cílených léčiv viz Přílohu č. 17): (autorem této FE analýzy byla červeně zvýrazněna pozice hodnoceného LP BRUKINSA, a důležité upozornění týkající se chemoimunoterapie)

CLL - léčba 1. linie

(tj. stádium III a IV dle Raiie nebo C dle Bineta (viz Přílohu č. 11), při Rai I/II či Binet B je léčba zahájena pouze při průkazu aktivity CLL - viz Přílohu č. 12)



Většina pacientů s CLL/SLL bude mít úplnou nebo částečnou odpověď na počáteční léčbu, konvenční léčba CLL však není kurativní a u většiny pacientů dochází k relapsu, kromě toho bude mnoho pacientů vyžadovat změnu terapie kvůli nesnášenlivosti⁴² – např. u ibrutinibu se uvádí míra přerušení léčby z nežádoucích účinků* cca u 23 % pacientů⁵⁸.

* Management zvládání nežádoucích účinků po cBTKi (viz pozn. 4) je velmi individualizovaný – přerušení podávání léčiva či úprava dávkování se provádí dle SPC daného přípravku (viz Přílohu č. 1 pro hodnocený LP BRUKINSA), akalabrutinib a zanubrutinib se považují za lépe tolerované než ibrutinib – viz podrobněji Přílohu č. 18.

Řada odborníků se opět liší ve svém preferovaném přístupu a neexistuje obecně dohodnutý standard pro výběr léčby pro pacienty s progresivním onemocněním nebo nesnášenlivostí počáteční léčby. Doporučuje se pacientům, aby se přihlásili do klinické studie⁴². **Obecně je výběr následné terapie pro pacienty s progresivním onemocněním nebo nesnášenlivostí počáteční léčby opět individuální a bere v úvahu více faktorů:** • předchozí terapie, • odpověď na předchozí léčbu CLL a délka trvání odpovědi, • event. důvody ukončení předchozí terapie; • charakteristiky pacienta a nádoru (del(17p)/mutací genu TP53 se vyskytuje se max. u 10 % dosud neléčených pac., ale až u 23 - 50 % pacientů s relapsem CLL, proto je důležité po relapsu CLL opět provést testování⁵⁸); • preference pacienta; a • cíle terapie⁴².

Jako nejpravděpodobnější **algoritmus léčby relabovaného/refrakterního CLL** dle úhradových podmínek příslušných LP k datu 23.2.2024, s ohledem na doporučení v ČR (viz níže pozn. 40), doporučení NCCN (viz níže pozn. 50) a UpToDate (viz níže pozn. 41) – pro srovnání účinků/bezpečnosti cílených léčiv viz Přílohu č. 16, pro další charakteristiky cílených léčiv viz Přílohu č. 17): (autorem této FE analýzy byla červeně zvýrazněna pozice hodnoceného LP BRUKINSA a úhradové podmínky aktuální v ČR k 23.2.2024)

CLL – léčba relabujícího/refrakterního onemocnění

(Relaps je stav, kdy u pac., jenž dosáhl po léčbě CR nebo PR (viz Přílohu č. 13), dojde za ≥ 6 měsíců od skončení léčby k progresi nemoci (viz definice PD v Příloze č. 13)
(Refrakterní CLL je definováno jako nedosažení CR nebo PR či relaps/progrese do 6 měsíců od ukončení léčby.⁴⁰)

Pro všechny níže uvedené režimy jsou v ČR následující podmínky úhrady - u dospělých pac. s ECOG 0-1, kteří splňují alespoň 1 z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měs. po ukončení předch. léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemo-imunoterapii (viz níže pozn. **); (d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p (viz pozn. 33).

Předchozí léčba chemoimunoterapií (viz CLL - 1. linie léčby, tj. FCR, bendamustin + rituximab nebo chlorambucil + obinutuzumab)	Předchozí léčba cBTKi (viz CLL - 1. linie léčby a pozn. 4) ukončená z důvodu intolerance a při nepřítomnosti BTK mutace (viz Přílohu č. 7 a pozn. 55)	Předchozí léčba cBTKi (viz CLL - 1. linie léčby a pozn. 4) ukončená z důvodu intolerance + při zjištěné BTK mutaci (viz Přílohu č. 7 a pozn. 55) nebo ukončená z důvodu progresie*	Předchozí léčba venetoklaxem s obinutuzumabem (viz CLL - 1. linie léčby) ukončená z důvodu časné progresie* (tj. remise trvala max. 1 rok po dokončení léčby) nebo při pozdním relapsu (tj. remise trvala min. 1 rok po ukon. léčby) + při zjištěné BCL2 mutaci (viz pozn. 53) nebo při intoleranci	Předchozí léčba venetoklaxem s obinutuzumabem (viz CLL - 1. linie léčby) ukončená z důvodu pozdního relapsu (tj. remise trvala min. 1 rok po dokončení léčby) + při nepřítomnosti BCL2 mutace (viz pozn. 53)
preferované režimy: - akalubrutinib** nebo zanubrutinib** v monoterapii - dle NCCN guideline⁵⁰ má doporučení nejvyšší kategorie 1, NCCN doporučuje před event. zahájením léčby provést zhodnocení KV rizika - venetoklax + rituximab - pro prevenci TLS viz pozn. 51, dle NCCN guideline⁵⁰ má doporučení nejvyšší kategorie 1 ostatní režimy: - ibrutinib** v monoterapii - dle NCCN guideline⁵⁰ má doporučení nejvyšší kategorie 1, NCCN doporučuje před event. zahájením léčby provést zhodnocení KV rizika ** u zanubr. nesmí být pac. souběžně léčeni warfarinem ani silnými a střed. silnými induktory CYP3A, u akalabr. warfarinem ani silnými inhibitory CYP3A/ P-gp, u ibrutinibu warfarinem ani silnými inhibitory CYP3A4/5.	preferované režimy: - alternativní cBTKi - tj. akalubrutinib** nebo zanubrutinib** v monoterapii - dle NCCN guideline⁵⁰ má doporučení nejvyšší kategorie 1, NCCN doporučuje před event. zahájením léčby provést zhodnocení KV rizika - venetoklax + rituximab - pro prevenci TLS viz pozn. 51, dle NCCN guideline⁵⁰ má doporučení nejvyšší kategorie 1 ostatní režimy: - alternativní cBTKi - tj. event. ibrutinib** v monoterapii - dle NCCN guideline⁵⁰ má doporučení nejvyšší kategorie 1, NCCN doporučuje před event. zahájením léčby provést zhodnocení KV rizika	preferovaný režim: - venetoklax + rituximab - pro prevenci TLS viz pozn. 51, dle NCCN guideline⁵⁰ má doporučení nejvyšší kategorie 1 pokud nelze použít výše uvedený režim, možno ideálně s: - rituximab - pro úhradu viz detailně pozn. 57	preferovaný režim: - akalubrutinib** nebo zanubrutinib** v monoterapii - dle NCCN guideline⁵⁰ má doporučení nejvyšší kategorie 1, NCCN doporučuje před event. zahájením léčby provést zhodnocení KV rizika ostatní režimy: - ibrutinib** v monoterapii - dle NCCN guideline⁵⁰ má doporučení nejvyšší kategorie 1, NCCN doporučuje před event. zahájením léčby provést zhodnocení KV rizika ** u zanubrutinibu nesmí být pacienti souběžně léčeni warfarinem ani silnými a střed. silnými induktory CYP3A, u akalubrutinibu warfarinem ani silnými inhibitory CYP3A/ P-gp, u ibrutinibu warfarinem ani silnými inhibitory CYP3A4/5. pokud nelze použít cBTKi, možno pak ideálně s: - rituximab - pro úhradu viz detailně pozn. 57	preferovaný režim: - venetoklax + rituximab - pro prevenci TLS viz pozn. 51, dle NCCN guideline⁵⁰ má doporučení nejvyšší kategorie 1 pokud nelze použít výše uvedený režim, možno použít cBTKi - viz algoritmus vlevo!
Patient characteristics impacting choice of therapy - Venetoclax-based therapy preferred over BTK inhibitor: - Cardiovascular disorders - Uncontrolled hypertension - Anticoagulation - High risk for bleeding, low platelet counts - BTK inhibitor preferred over venetoclax-based therapy: viz pozn. 71! - Impaired creatinine clearance				
*** Pacienti jsou obvykle považováni za nevhodné pro intenzivní chemo-imunoterapeutické režimy, pokud mají 1 nebo více z následujících nálezu: ECOG PS >=2, CIRS (tj. cumulative illness rating scale) > 6, významné jaterní poškození (Child- Pugh třídy B nebo C) a CrCl < 70 ml/min⁶⁴.				
* NCCN guideline⁵⁰ doporučuje zvážet možnost histologické transformace (viz podrobněji pozn. 34) u pacientů s progresivním onemocněním CLL - pro potvrzení histologické transformace se doporučuje biopsie - CAVE! léčba histologicky transformovaného CLL se řídí výsledným histopatologickým obrazem!				

Na základě výše uvedených informací a přehledů byly jako komparátory LP BRUKINSA v monoterapii u pacientů s ECOG 0-1 pro účely této FE analýzy vybrány následující režimy:

- pro 1. linii CLL s přítomností del17p/mutace TP53: CALQUENCE (akalubrutinib), IMBRUVICA (ibrutinib) a režim (za předpokladu, že pacient je vhodný pro BTKi i tento režim – viz výše uvedené algoritmy!) VENCLYXTO (venetoklax) s GAZYVAREM (obinutuzumabem),
- pro léčbu relabujícího/refrakterního CLL u pacientů (při splnění alespoň jednoho ze 4 úhradových kritérií uvedených výše v diagramu) s předcházející léčbou buď chemoimunoterapií, cBTKi (při ukončení této léčby z důvodů intolerance cBTKi a současné nepřítomnosti BTK mutace) nebo kombinací venetoklaxu s obinutuzumabem: CALQUENCE (akalubrutinib), IMBRUVICA (ibrutinib) a režim (za předpokladu, že pacient je vhodný pro BTKi i tento režim - viz výše uvedené algoritmy!) VENCLYXTO (venetoklax) s RIXATHONEM (rituximabem).

Základní charakteristiky hodnoceného LP BRUKINSA a jeho komparátorů – pro další podrobnosti viz Přílohu č. 17:

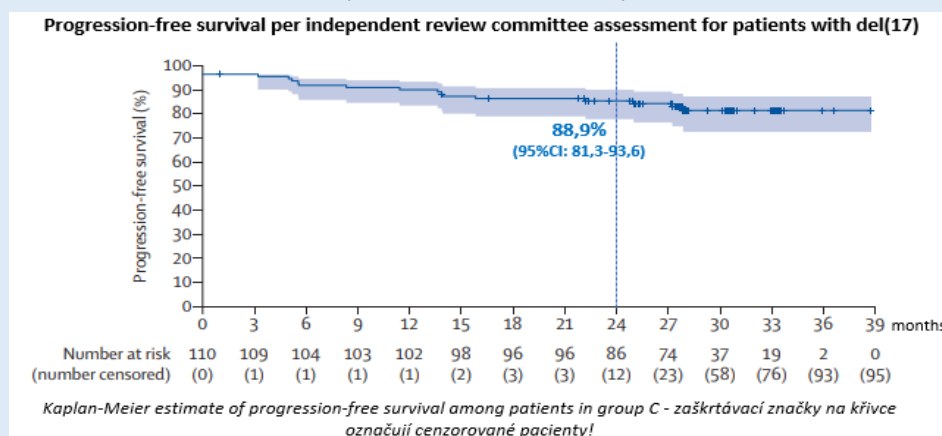
název LP (hodnocený LP je modře podbarven) - způsob podávání	účinná látka (výrobce/kontakt pro ČR)	farmakologická skupina	dávkování dle SPC ² (týkající se jen CLL - chronická lymfocytární leukemie)
IMBRUVICA 140mg cps 90 užívá se nepřetržitě (až do progresu či intolerance)	ibrutinib (Janssen-Cilag)	inhibitor BTK - viz pozn. 4 a Přílohu č. 4	v monoterapii 420 mg (tj. 3 tobolky) 1x denně - léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo dokud nepřestane být pacientem tolerována
CALQUENCE 100mg tbl nebo cps 56 užívá se nepřetržitě (až do progresu či intolerance)	akalubrutinib (AstraZeneca)	inhibitor BTK - viz pozn. 4 a Přílohu č. 4	v monoterapii 100 mg 2x denně (dávkový interval je přibližně 12 hodin) - léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity
VENCLYXTO tbl 112x 100mg v režimu s obinutuzumabem se podává jen v 1. roku léčby, v režimu s rituximabem se užívá celkem 2 roky	venetoclax (AbbVie)	inhibitor BCL-2 - viz pozn. 23	Zahajovací dávka je 20 mg 1x denně po dobu 7 dnů - dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat způsobem uvedeným v SPC až na denní dávku 400 mg. Kombinace s obinutuzumabem: venetoclax se podává celkem 12 cyklů (až 28 dní), 6 cyklů v kombinaci s obinutuzumabem a následně 6 cyklů venetoklaxu samostatně - 22. den 1. cyklu se začne postupovat podle 5týdenního plánu titrace dávky venetoklaxu (viz výše) až do 28. dne 2. cyklu, po dokončení titrace je doporuč. dávka venetoklaxu od 1. dne 3. cyklu obinutuz. až do posledního dne 12. cyklu 400 mg 1x denně. Kombinace s rituximabem: doporuč. dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg 1x denně, rituximab se podává po dokončení titrace dávky a podává denní dávky 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů - venetoclax se užívá 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu.
GAZYVARO 1000mg inf. 1x40ml v režimu s venetoclaxem se podává jen v 1. roku léčby	obinutuzumab (Roche)	anti-CD20 monoklonální protilátka - viz Přílohu č. 15	Kombinace s venetoclaxem: obinutuzumab se podává 6 cyklů (až 28 dní) v kombinaci s venetoclaxem - 1. den 1. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den, 8. a 15. den 1. cyklu a pak 1. den každého dalšího cyklu se podává dávka 1000 mg.
RIXATHON inf. v režimu s venetoclaxem se podává jen v 1. roku léčby	rituximab (Sandoz)	anti-CD20 monoklonální protilátka - viz Přílohu č. 15	Kombinace s venetoclaxem: rituximab se podává až po dokončení titrace dávky a podávání denní dávky 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů - dávka rituximabu je 375 mg/m ² v den 0 prvního cyklu léčby (až 28 dní) následovaná dávkou 500 mg/m ² podávanou v den 1 každého z následujících celkem 6 cyklů léčby.
BRUKINSA 80mg cps 120 užívá se nepřetržitě (až do progresu či intolerance)	zanubrutinib (Swiix Biopharma)	inhibitor BTK - viz pozn. 4 a Přílohu č. 4	celková denní dávka je 320 mg (možno užívat 1x denně (tj. 4 tobolky po 80 mg) nebo rozdělenou do 2 dávek po 160 mg (tj. 2 tobolky po 80 mg)) - léčba má pokračovat až do progresu onem. nebo nepřijatelné toxicity.

Registrační studii LP BRUKINSA (zanubrutinib) v indikaci relabující/refrakterní chronické lymfatické leukémie (dále jen „r/r CLL“) byla multicentrická nezasepená non-inferioritní randomizovaná studie fáze 3 ALPINE (viz podrobněji Přílohy č. 23 a 24) hodnotící účinnost a bezpečnost léčby zanubrutinibem ve srovnání s terapií ibrutinibem. Randomizace pacientů (1:1, n = 652) byla stratifikována s ohledem věk pacientů (pod 65 versus od 65 let výše), zeměpisné oblasti (Čína versus oblasti mimo Čínu), stav refraktivity a s ohledem na přítomnost del(17p)/mut TP53. Přechod pacientů z komparátorového ramene po progresi na hodnocenou terapii (crossover) nebyl povolen.²⁴ Pro charakteristiky pacientů viz informace níže v části: „Výsledky CEA – porovnání studií“. Při střední době sledování 29,6 měsíce bylo zjištěno, že **zanubrutinib je lepší než ibrutinib, pokud jde o přežití bez progresce („PFS“) u 652 pacientů (poměr rizika („HR“) pro PFS bylo 0,65; 95% CI: 0,49 - 0,86; P = 0,002, viz Přílohu č. 22)** podle hodnocení výzkumníků (výsledky byly podobné těm, které posoudila nezávislá hodnotící komise - „IRC“). **Po 24 měsících byla zkoušejícími hodnocena míra PFS 78,4 % ve skupině se zanubrutinibem a 65,9 % ve skupině s ibrutinibem. Mezi pacienty s delecí 17p, mutací TP53 nebo s oběma měli ti, kteří dostávali zanubrutinib, delší PFS než ti, kteří dostávali ibrutinib (HR pro PFS bylo 0,53; 95% CI: 0,31 - 0,88, viz Přílohu č. 22);** PFS v jiných hlavních podskupinách konzistentně upřednostňovalo zanubrutinib – viz Přílohu č. 25. Procento pacientů s celkovou odpovědí bylo vyšší ve skupině se zanubrutinibem než ve skupině s ibrutinibem.⁶⁴

Celkový bezpečnostní profil zanubrutinibu byl mírně lepší než u ibrutinibu (3. a vyšší stupeň NÚ byl cca 67 % vs 70 %, výrazněji nižší byl výskyt NÚ fibrilace síní – viz podrobněji Přílohy č. 26 a 18), s menším počtem nežád. příhod vedoucích k přerušení léčby a menším počtem srdečních příhod, vč. menšího počtu srdeč. příhod vedoucích k přerušení léčby/ úmrtí⁶⁴:

Event	Zanubrutinib (N = 324) <i>number of patients (percent)</i>	Ibrutinib (N = 324)
Serious adverse events		
All serious adverse events	136 (42.0)	162 (50.0)
Events leading to dose reduction	40 (12.3)	55 (17.0)
Events leading to dose interruption	162 (50.0)	184 (56.8)
Events leading to treatment discontinuation	50 (15.4)	72 (22.2)
Events leading to death	33 (10.2)	36 (11.1)

Pro pacienty s dosud neléčenou CLL jsou k dispozici pouze výstupy studie SEQUOIA (viz podrobněji Přílohy č. 23 a 24) získané pro nerandomizované rameno („arm C“) tvořené pacienty s del(17p)²⁴ – viz výše úhradové podmínky LP BRUKINSA v odstavci: „Stav LP v ČR ...“). Pacienti zařazení do studie měli dosud neléčenou CLL nebo SLL vyžadující léčbu podle iwCLL (viz výše informace v odstavci: „Postavení léčiva v ...“); byli ve věku ≥ 65 let, nebo 18-64 let se současnou komorbiditou; a měli ECOG skóre 0–2 - pacienti s del(17) byli zařazení do skupiny C a dostávali jen zanubrutinib (viz podrobněji Přílohy č. 23 a 24)⁶². Při střední době sledování 30,5 měsíců 15 pacientů ze 110 (tj. 14 %) ve skupině C podle nezávislé hodnotící komise („IRC“) progredovalo či zemřelo a 1 pac. zemřel bez progresce, přičemž medián PFS podle IRC nebyl dosažen - **po 24 měsících bylo odhadované PFS u zanubrutinibu podle IRC 88,9 % (95% CI: 81,3–93,6), podle investigátorů bylo podobné 24-měsíční PFS - 87,0 % (95% CI: 79,0–92,1)⁶². Celková míra odpovědi byla 90,0 % (95% CI: 82,8–94,9) podle IRC a 96,4 % (95% CI: 91,0–99,0), podle hodnocení zkoušejících⁶².**



Celkový výskyt NÚ vyskytujících se ve skupině C byl 98 %, z toho **3. a horší stupeň byl u 55 % pacientů** (viz podrobněji Přílohy č. 26 a 18) - neutropenie 3. či horšího stupně vyskytla u 17 ze 111 pac. (tj. 15 %), 1 pac. měl pseudomonádní sepsi 4. stupně souběžně s neutropenií 4. stupně; 7 % pacientů hlásilo závažné krvácivé nežádoucí příhody (50 % z nich byli léčeni souběžnou antitrombotickou terapií). Většina nemelanomových rakovin kůže byly bazaliomy. **Šest (tj. 5 %) ze 111 pacientů hlásilo nežádoucí příhody vedoucí k přerušení léčby;** osm (7 %) ze 111 pacientů ve studii zemřelo – čtyři pacienti v důsledku progresu onemocnění a **3 pacienti (tj. 3 %) zemřeli v důsledku nežádoucích účinků.**⁶²

V kontrolovaných studiích byl zanubrutinib přímo srovnáván (v rámci vybraných komparátorů – viz výše) jen s ibrutinibem. S ostatními komparátory bylo provedeno jen nepřímé srovnání metodou NMA či MAIC. NMA předložená držitelem registrace kanadské CADTh* porovnávala účinnost zanubrutinibu s ibrutinibem u dosud neléčených pacientů s CLL (dále jen „TN“) a účinnost zanubrutinibu s ibrutinibem, akalabrutinibem, a kombinací venetoklaxu s rituximabem (dále jen „VenR“) u pacientů s relabující/refrakterní CLL (dále jen „r/r CLL“). V populaci TN výsledky NMA naznačují, že zanubrutinib není lepší než ibrutinib. V populaci r/r CLL byl zanubrutinib lepší než akalabrutinib, ale ne než VenR v parametru PFS, zatímco v parametru celk. přežití (dále jen „OS“) nebyly žádné rozdíly. V populacích zahrnutých do NMA a MAIC byla (u obou) mezi studii patrná nevýrazná heterogenita (konkrétně: zahrnutí pac. se SLL do studií se zanubrutinibem, rozdíly v četnostech mutací a dalších základních charakteristikách pacientů), což zpochybňuje (držitelem registrace) uváděnou silnou heterogenitu mezi studii. **Celkově nelze konstatovat nadřazenost zanubrutinibu nad výše uvedenými komparátory.** Držitelem registrace předložený „neukotvený“ MAIC porovnával účinnost zanubrutinibu s akalabrutinibem, s kombinací venetoklaxu s obinutuzumabem (dále jen „VenG“) a ibrutinibem v TN populaci a „ukotvený“ MAIC porovnával účinnost zanubrutinibu a akalabrutinibu v populaci r/r CLL jen pro parametr PFS (data pro OS byla považována za příliš nezralá pro MAIC v populacích TN i r/r CLL). Výsledky MAIC naznačují, že mezi zanubrutinibem a ostatními režimy v populacích TN a r/r CLL není žádný rozdíl, široké konfidenční intervaly ukazují na významnou nejistotu v těchto odhadech. Celkově byla zjištěna pro PFS nekonzistentní jak napříč populacemi (TN versus r/r CLL), tak napříč analytickými metodami (NMA versus MAIC), přičemž zanubrutinib byl lepší než ibrutinib v r/r NMA na základě přímých výsledků studie ALPINE (viz informace výše), ale v populaci TN dle NMA nebyl pozorován žádný rozdíl. Kromě toho byl zanubrutinib lepší než akalabrutinib v PFS v populaci r/r CLL dle NMA, ale ne dle MAIC. **Vzhledem k tomu, že výsledky NMA a MAIC se vzájemně nepodporovaly, pokud jde o srovnávací účinnost a bezpečnost zanubrutinibu, a vzhledem k významným metodologickým nedostatkům, masivnímu snížení velikosti vzorků v populacích TN i r/r CLL během procesu „vyvažování“ a širokému konfidenčnímu intervalu, nejsou srovnávací výsledky účinnosti a bezpečnosti (dle CADTh*) výše uvedených komparátorů průkazné.**⁷⁶

*CADTH je nezávislá nezisková organizace zodpovědná za poskytování objektivních důkazů osobám s rozhodovací pravomocí ve zdravotnictví v Kanadě, které jim pomohou činit informovaná rozhodnutí o optimálním používání léků, zdravotnických prostředků, diagnostických prostředků a postupů v kanadském systému zdravotní péče⁷⁶.

Dle rozhodnutí SUKLu (viz níže pozn. 24) studie ALPINE (viz informace výše) dokládá non-inferiorní účinnost zanubrutinibu ve srovnání s ibrutinibem (v terapii r/r CLL), příznivý profil toxicity a též pozitivní vliv na kvalitu života léčených pacientů. Výsledky uvedené studie však nedokládají, že LP s obsahem zanubrutinibu mají klinicky významnou vyšší účinnost či vyšší bezpečnost (oproti LP s obsahem ibrutinibu) tak, jak je definují ustanovení § 27 a § 28 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a s ohledem na tuto skutečnost lze účinnost a bezpečnost srovnávaných terapií vyhodnotit jako obdobnou. SUKL dále dodává, že vyhodnotil jako LP s obdobnou účinností a bezpečností rovněž LP s obsahem akalabrutinibu (ve srovnání s LP s obsahem ibrutinibu) na základě výstupů studie ELEVATE-RR (viz Přílohy č. 20 a 22). Výsledkem (žadatelem o úhradu) předloženého nepřímého srovnání metodou MAIC je rovněž závěr o obdobné účinnosti zanubrutinibu, ibrutinibu a akalabrutinibu v parametru PFS hodnoceném investigátory u pacientů s dosud neléčenou CLL s přítomností del(17p). **Vzhledem k výše uvedenému dospěl SUKL k závěru, že LP s obsahem zanubrutinibu, akalabrutinibu a ibrutinibu lze vyhodnotit jako LP s obdobnou účinností a bezpečností.²⁴**

Specifikace FE analýzy:

- Kvůli šířeji uvedeným úhradovým podmínkám LP BRUKINSA v ČR (viz výše odstavec: „*Stav LP v ...*“) **byly provedeny CEA i BIA zvlášť pro populaci pacientů s CLL dosud neléčených s aberací TP53** (viz níže pozn. 33), tj. 1. linie léčby, a zvlášť pro léčbu relabující/refrakterní CLL (dále jen „r/r CLL“), tj. 2. a vyšší linie léčby.
- Vzhledem k omezeným možnostem nepřímého srovnání LP BRUKINSA s komparátory byla provedena CEA jen v relativních srovnáních nákladů a v nepřímém srovnání účinnosti („naivním“ způsobem) v parametru četností PFS.
- BIA i CEA analýza byla prováděna pro časový horizont až 4 roků léčby bez diskontace (ve 2 scénářích: (1) jednotková cena LP stejná po všechny roky, (2) 3. a 4. rok léčby s 20% slevou) a pro celkem 10 pacientů (viz žádost HOK FN Olomouc²²) - 1 pacient pro 1. linii v BIA byl zvolen dle odhadu cca 10 % výskytu aberace TP53 u dosud neléčených pacientů (viz výše odstavec: „*Stručná charakteristika onemocnění*“) a zbylých 9 pacientů pak v BIA pro r/r CLL (dále jen „r/r CLL“) s předpokladem 33 % výskytu aberace TP53 v této populaci pacientů.
- BIA i CEA analýza byla prováděna při příslušném mRDI (tj. mediánová relativní dávková intenzita), u r/r CLL navíc (kvůli počtu pacientů vyšším než 1) také dle četností PFS a vysazení jednotlivých LP pro NÚ (viz níže podrobněji pozn. 75).
- Analýza byla provedena z perspektivy nemocnice – jako jednotkové ceny byly použity údaje z lékárenského SW FN Olomouc k datu 16. 2. 2024 (viz podrobněji Přílohu č. 19), s tím, že pro LP IMBRUVICA a CALQUENCE byla už použita cena dle nové výše max. úhrady platné od 1.3.2024 (viz pozn. 25 a 26), pro jednotkovou cenu LP BRUKINSA byla použita cena dle návrhu smlouvy Swixx s FN Olomouc ze dne 30.1.2024.
- Do nákladů za léčbu byly také započítány: (1) náklady na administraci za jeden cyklus režimu parenterální léčby (viz podrobněji níže pozn. 27), (2) další zdravotnické náklady (viz podrobněji níže pozn. 29).

Výsledky CEA – porovnání studií: (hodnocený LP BRUKINSA je modře podbarven)

název LP/režimu (mRDI = mediánová relativní dávková intenzita)	účinná látka (výrobce/kontakt pro ČR)	farmakologická skupina	podíl pacientů s PFS v 1. linii ve 24 měsících s del(17p)/TP53 mutací (pozn.***: del(17p) je často s mutací TP53 spojen! - viz podrobněji pozn. 33)
IMBRUVICA 140mg cps 90 (1. linie u pac. s del(17p)* - předpoklad mRDI 99,8%) - cena cca stejná i každý další rok léčby	ibrutinib (Janssen-Cilag)	inhibitor BTK - viz pozn. 4 a Přílohu č. 4	cca 75% jen pro del(17p)** (v podskupině bylo ale jen 9 pac.) - 87% pro celou popul.**, CAVE! viz pozn. II
CALQUENCE 100mg tbl nebo cps 56 (1. linie u pac. s del(17p)* - předpoklad mRDI 99,5%) - cena cca stejná i každý další rok léčby	akalabrutinib (AstraZeneca)	inhibitor BTK - viz pozn. 4 a Přílohu č. 4	cca 84% pro del(17p) a/nebo TP53 mut.** (v podskupině bylo 23 pac.)**
VENCLYXTO tbl + GAZYVARO inf. (1. linie u pac. s del(17p)*, CAVE! účinnost tohoto režimu v parametru PFS u této populace je nižší než u BTKi - viz Přílohu č. 21!) - podává se jen 1. rok	venetoclax (AbbVie) + obinutuzumab (Roche)	inhibitor BCL-2 - viz pozn. 23 + anti-CD20 mAb - viz Přílohu č. 15	cca 71% pro del(17p) a/nebo TP53 mut.** (CAVE! po 48 mēs. bylo u VenO PFS už více jak o 20% nižší než u ibrut. a akalabr.! - viz Přílohu č. 21), všichni pacienti ve studii byli tzv. "non-fit" **** (v podskupině bylo 25 pac.)**
BRUKINSA 80mg cps 120 (1. linie u pac. s del(17p)* - mRDI 98% ³⁰) - cena cca stejná i každý další rok léčby	zanubrutinib (Swix Biopharma)	inhibitor BTK - viz pozn. 4 a Přílohu č. 4	88,9% (95%CI: 81,3-93,6) pro del(17p), z nich ale 43% mělo také TP53 mut.** (v podskupině bylo 111 pac.)**

název LP/režimu (mRDI = mediánová relativní dávková intenzita)	účinná látka (výrobce/kontakt pro ČR)	farmakologická skupina	podíl pacientů PFS ve 24 měsících s del(17p)/TP53 mutací (pozn.***: del(17p) je často s mutací TP53 spojen! - viz podrobněji pozn. 33)	podíl pacientů PFS ve 24 měsících s pro celou populaci pac. ve 2. a vyšší linii (viz podrobněji níže pozn.** k jednotl. studiím)
IMBRUVICA 140mg cps 90 (2. a vyšší linie** u R/R CLL - mRDI 99,8% ¹⁴) - cena cca stejná i každý další rok léčby	ibrutinib (Janssen-Cilag)	inhibitor BTK - viz pozn. 4 a Přílohu č. 4	54,6% pro del(17p) a/nebo TP53 mut.** - HR PFS zanu. vs ibrut. 0,53 /95%CI: 0,31-0,88/ (v podsk. bylo 75 pac.) ⁶⁴	65,9% - HR PFS zanu. vs. ibru. 0,65 s P=0,002 (325 pac., HR pro podskupiny pac. nebyl významný u mut. IGHV a komplex. karyotypu) ⁶⁴
IMBRUVICA 140mg cps 90 (2. a vyšší linie** u R/R CLL - mRDI 99,8% ¹⁴) - cena cca stejná i každý další rok léčby	ibrutinib (Janssen-Cilag)	inhibitor BTK - viz pozn. 4 a Přílohu č. 4	cca 52% jen pro del(17p)** - HR PFS akal. vs ibru. 1,00 /95%CI: 0,73-1,38/ (v podsk. bylo 121 pac.) ⁶⁵	cca 64% - HR PFS akal. vs. ibru. 1,0 /95%CI: 0,79-1,27/ zařazení jen rizikovější pac.! (265 pac., HR nebyl významný pro všechny podskupiny) ⁶⁵
CALQUENCE 100mg tbl nebo cps 56 (2. a vyšší linie** u R/R CLL - mRDI 99,5% ¹⁴) - cena cca stejná i každý další rok léčby	akalabrutinib (AstraZeneca)	inhibitor BTK - viz pozn. 4 a Přílohu č. 4	cca 60% jen pro del(17p)** - HR PFS akal. vs ibru. 1,00 /95%CI: 0,73-1,38/ (v podsk. bylo 124 pac.) ⁶⁵	cca 70% - HR PFS akal. vs. ibru. 1,0 /95%CI: 0,79-1,27/ zařazení jen rizikovější pac.! (265 pac., HR nebyl významný pro všechny podskupiny) ⁶⁵
VENCLYXTO tbl + RIXATHON inf. (2. a vyšší linie** u R/R CLL, CAVE! účinnost tohoto režimu v parametru PFS je u obou populací pravděpodobně podobná jako u BTKi (pro celou populaci pac. se VenR zdá i účinnější) - viz Přílohu č. 22!) - 1. rok oba léky, 2. rok už jen VENCLYXTO	venetoclax (AbbVie) + rituximab (Sandoz)	inhibitor BCL-2 - viz pozn. 23 + anti-CD20 mAb - viz Přílohu č. 15	cca 63-66% pro del(17p) a cca 80% pro TP53 mut.** - ve studii byli jen pac. s ECOG 0-1, (jen 18 pac. s del(17p), 30 pac. s TP53 mut., CAVE! pro pac. s uMRD viz info. vpravo!, jen 46% pac. s del. (17p)*** dosáhlo po EOCT*** uMRD***, oproti 62% z celé popul.) ^{66,67}	84,9% ve studii byli jen pac. s ECOG 0-1, (194 pac., CAVE! pac., kteří dosáhli uMRD po EOCT*** (tj. cca po 7 mēs. léčby) měli o 50% nižší riziko progresse/úmrtí než pacienti s low MRD pozitivitou po EOCT***) ^{66,67}
BRUKINSA 80mg cps 120 (2. a vyšší linie** u pac. s R/R CLL - mRDI 99,7% ¹⁴) - cena cca stejná i každý další rok léčby	zanubrutinib (Swix Biopharma)	inhibitor BTK - viz pozn. 4 a Přílohu č. 4	72,6% pro del(17p) a/nebo TP53 mut.** - HR PFS zanu. vs ibru. 0,53 /95%CI: 0,31-0,88/ (v podsk. bylo 75 pac.) ⁶⁴	78,4% - HR PFS zanu. vs. ibru. bylo 0,65 s P=0,002 (325 pac., HR pro podsk. nebyl významný u mut. IGHV a komplex. karyotypu) ⁶⁴

* základní charakteristiky jednotlivých studií pro 1. linii léčby zahrnující i pacienty pac. s del(17p)/TP53 mutací (další detaily viz Přílohu č. 20):

- studie A041202⁶⁰ s ibrutinibem: medián věku - 71let, ECOG 0-1 - 97% pac., Rai III-IV (viz Příloha č. 11) - 54%, **pac. s del(17p) nebo s TP53mut** - 14%**,
- studie ELEVATE-TN⁶¹ s akalabrutinibem: medián věku - 70let, ECOG 0-1 - 92% pac., Rai III-IV (viz Příloha č. 11) - 49%, medián CIRS-Gskóre byl 6, **ukončení léčby pro NÚ - 9%** pacientů po cca 2,25 roku, **pac. s del(17p) a/nebo s TP53mut** - 13%**,
- studie SEQUOIA⁶² se zanubrutinibem: medián věku - 70let, ECOG 0-1 - 88% pac., Binet C (viz Příloha č. 11) - 35%, **ukončení léčby pro NÚ - 6%** pacientů po cca 2,5 roku, **pac. s del(17p)** 99% - z nich TP53mut** mělo 43%**,
- studie CLL14⁶³ s venet. + obinut.: medián věku - 72let, ECOG 0-1 - 97% pac., Binet C (viz Příloha č. 11) - 43%, **narodil od studií s BTKi byli zde všichni pac. "non-fit"****** (medián CIRS byl 9), **ukončení léčby pro NÚ - 15%** pacientů ukončilo**** léčbu alespoň 1 LP (tj. jen v 1. roce léčby), **pac. s del(17p) a/nebo s TP53mut** - 12%**.

** základní charakteristiky jednotlivých studií pro 2. a vyšší linii léčby (další detaily viz Přílohu č. 20):

- studie ALPINE⁶⁴ se zanubrutinibem vs ibrutinibem: medián věku - 67,5let, ECOG ≥ 1 - 61,5% pac., Binet C (viz Příloha č. 11) - 43%, předch. linie: 58% - 1, 24% - 2, **ukončení léčby pro NÚ - cca 16%** pacientů zanubr. a cca 23% ibrutinibem - oba po cca 2 letech, **pac. s del(17p) nebo s TP53mut** - 23%**,
- studie ELEVATE-RR⁶⁵ s akalabrutinibem vs ibrutinibem: medián věku - 65,5let, ECOG 0-1 - 92% pac., Rai III-IV (viz Příloha č. 11) - 50%, předch. linie: medián - 2, 1-3 - 88%, **ukončení léčby pro NÚ - cca 15%** pacientů akalabr. a cca 22% ibrutinibem - oba po cca 3 letech, **pac. s del(17p) a/nebo s TP53mut** - 50,5%** (CAVE! do studie byli zařazen (narodil od ostatních studií) jen pacienti s přítomností del(17p) (cca 45% pac.) a/nebo del(11q), tj. více riziková populace!),
- studie MURANO⁶⁷ s venet. + rituximabem: medián věku - 64,5let, ECOG 0-1 - 99,5% pac., Rai III-IV (viz Příloha č. 11) - 23%, předch. linie: 57% - 1, 29% - 2, **ukončení léčby pro NÚ - celkem 13%** pacientů venetoclaxem po cca 2 letech a cca 5% pac. rituximabem (ten se užívá cca prvních 6 měsíců), **pac. s del(17p) a/nebo s TP53mut** - 25%**,
- studie RESONATE^{72,73} s ibrutinibem: medián věku - 67let, ECOG 0-1 - 100% pac., Rai III-IV (viz Příloha č. 11) - 56%, předch. linie: medián - 3, CIRS > 32% - 2, **ukončení léčby pro NÚ - 16%** pacientů po cca 3,4 roku, **pac. s del(17p) a/nebo s TP53mut** - cca 41%** (32% mělo del(17p)).

++ cca ve 40-60 % případů aberací TP53 je del(17p) detekován společně s mutací TP53, zatímco dalších 20-30 % případů nese jednu (tj. monoalelická forma) nebo dvě mutace (tj. bialelická forma) TP53 bez del(17p), u zbylých 10-20 % případů aberací TP53 je detekována jen delece 17p⁴³

II po 55 měsíčním follow-up studii A041202 byl a v PFS u pac. s TP53 abnormalitami pozorována větší diference, ale v rameni s ibrutinibem se nezdá být PFS horší u pacientů s abnormalitami v TP53⁷⁴**

+++ uMRD (tzv. "undetectable minimal residual disease") bylo definováno jako < 1 buňka CLL/10 000 leukocytů (tj. hodnota MRD < 0,0001 či 10⁻⁴); nízká ("low") MRD pozitivita byla definována jako 10⁻⁴ až < 10⁻², EOCT (tzv. "end of combination therapy") bylo hodnocení MRD v době 2-3 měsíce po ukončení kombinace venetoclaxu s rituximabem (tj. cca 7 měsíc od zahájení)⁶⁶

++++ vstupní kritéria studie byla mj.: CIRS (tj. cumulative illness rating scale) > 6, nebo clearance kreatininu (CrCl) < 70 ml/min⁶³

++++ časné vysazení venetoclaxu z jiných důvodů než progresse CLL nebo úmrtí (např. nežádoucí účinky, odstoupení ze studie) bylo častější u non-fit pacientů (tj. pac. ze studie CLL14) než u fit** pacientů (tj. pac. ze studie CLL13): 15,8 % vs. 5,0 % - CAVE! pacienti s aberacemi TP53 byli z analýzy vyloučeni, aby se zajistily vyvážené charakteristiky napříč populacemi pac. ve studiích CLL13 a CLL14. Medián doby do časného vysazení byl 6,3 měsíce (3,1-8,7), pacienti s časným vysazením venetoclaxu měli 3letý PFS od ukončení léčby (tj. cca 1. rok) 71,2 % ve srovnání s 83,0 % u pac., kteří dokončili venetoclax podle plánu (HR byl 2,25, 95%CI: 1,32-3,83, p=0,003). 3letý OS od ukončení léčby byl 84,3 % a 94,0 % (HR byl 2,48, 95%CI: 1,10-5,59, p=0,029)⁶⁸**

Výsledky CEA/BIA pro 1 pacienta v 1. linii CLL při přítomnosti aberace TP53 (viz pozn. 33):

(hodnocený LP BRUKINSA je modře podbarven, červeně pak 1. rok léčby a srovnání s VENCLYXTEM s GAZYVAREM, **CAVE!** dle žádosti HOK²² je odhad celkem 10 pacientů/rok pro všechny linie léčby – 1 pacient byl zvolen dle odhadu cca 10 % výskytu aberace TP53 u dosud neléčených pacientů!)

název LP/režimu (mRDI = mediánová relativní dávková intenzita)	cena za léčbu za první rok léčby 1 pac. při daném RDI, vč. dalších nákladů ^{27,28} (1 měsíc = 30,4 dne)	cena za léčbu za první 2 roky léčby (bez diskont.) 1 pac. při daném RDI, vč. dalších nákladů ^{27,28} (1 měsíc = 30,4 dne)	cena za léčbu za první 4 roky léčby (bez diskont., 3. a 4. rok - 20% z ceny LP) 1 pac. při daném RDI, vč. dalších nákladů ^{27,28} (1 měsíc = 30,4 dne)	cena za léčbu za první 4 roky léčby (bez diskont., 3. a 4. rok - 20% z ceny LP) 1 pac. při daném RDI, vč. dalších nákladů ^{27,28} (1 měsíc = 30,4 dne)	poměr nákladů za 1. rok léčby (vč. dalších nákladů ²⁹)	poměr nákladů za první 4 roky (3. a 4. rok - 20% z ceny LP) léčby (vč. dalších nákladů ²⁹)	poměr nákladů za první 4 roky (3. a 4. rok - 20% z ceny LP) léčby (vč. dalších nákladů ²⁹)	dopad do rozpočtu za 1 pac./rok v 1. linii při použití LP BRUKINSA (vč. dalších nákladů ²⁹) (kladná hodnota = náklady navíc)
IMBRUVICA 140mg cps 90 (1. linie u pac. s del (17p)* - předpoklad mRDI 99,8%) - cena cca stejná i každý další rok léčby	1 479 498 Kč	2 958 996 Kč	5 917 992 Kč	5 331 993 Kč	1,2	3,1	2,8	-257 405 Kč
CALQUENCE 100mg tbl nebo cps 56 (1. linie u pac. s del (17p)* - předpoklad mRDI 99,5%) - cena cca stejná i každý další rok léčby	1 475 094 Kč	2 950 189 Kč	5 900 377 Kč	5 316 139 Kč	1,2	3,1	2,8	-253 001 Kč
VENCLYXTO tbl + GAZYVARO inf. (1. linie u pac. s del (17p)*, CAVE! účinnost tohoto režimu v parametru PFS u této populace je nižší než u BTKi - viz Přílohu č. 21! - podává se jen 1. rok	1 868 292 Kč	1 873 292 Kč	1 883 292 Kč	1 883 292 Kč	1,5	1,0	1,0	-646 199 Kč
BRUKINSA 80mg cps 120 (1. linie u pac. s del (17p)* - mRDI 98% ³⁰) - cena cca stejná i každý další rok léčby	1 222 093 Kč	2 444 186 Kč	4 888 372 Kč	4 405 335 Kč	1,0	2,6	2,3	

CAVE! vzhledem k užívání režimu VENCLYXTO s GAZYVAREM jen 1. rok (oproti BTKi), ušetří tento režim (při stále stejné jednotkové ceně LP BRUKINSA v dalších letech) oproti BRUKINSE ve 2. roce cca 0,6 mil. Kč, ve 3. roce již 1,8 mil. Kč (atd.), ale u VENCLYXTA s GAZYVAREM je nižší účinnost (ve 4. roku míra PFS: cca 76% vs 53%) a pravděpodobně horší bezpečnost (riziko ukončení léčby pro NÚ v 1. roce: cca 4% vs 15%)!

Výsledky CEA pro léčbu R/R CLL: (hodnocený LP BRUKINSA je modře podbarven, červeně pak zvýrazněny jeho výsledky – tj. poměry průměrných nákladů při příslušné četnosti PFS a vysazení LP pro NÚ (viz pozn. 75) a přibližné údaje o účinnosti v parametru PFS, **CAVE!** dle žádosti HOK²² je odhad celkem 10 pacientů/rok pro všechny linie léčby – 9 pacientů bylo zvoleno s ohledem na předpokládaného 1 pacienta v 1. linii – viz výsledky výše!)

název LP/režimu (mRDI = mediánová relativní dávková intenzita)	cena za léčbu za první rok léčby 1 pac. při daném RDI, vč. dalších nákladů ^{27,28} (1 měsíc = 30,4 dne)	cena za léčbu za 1. rok léčby 9 pac. s R/R CLL (1/3 pac. s aberací TP53) při daném RDI a d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ^{27,28}	cena za léčbu za první 2 roky (bez diskont.) léčby 9 pac. s R/R CLL (1/3 pac. s aberací TP53) při daném RDI a d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ^{27,28}	cena za léčbu za první 4 roky léčby (bez diskont., 3. a 4. rok - 20% z ceny LP) 9 pac. s R/R CLL (1/3 pac. s aberací TP53) při daném RDI a d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ^{27,28}	cena za léčbu za první 4 roky léčby (bez diskont., 3. a 4. rok - 20% z ceny LP) 9 pac. s R/R CLL (1/3 pac. s aberací TP53) při daném RDI a d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ^{27,28}	poměr nákladů za 1. rok léčby (při daném d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ²⁹)	poměr nákladů za první 4 roky (3. a 4. rok - 20% z ceny LP) léčby (při daném d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ²⁹)	poměr nákladů za první 4 roky (3. a 4. rok - 20% z ceny LP) léčby (při daném d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ²⁹)
IMBRUVICA 140mg cps 90 (2. a vyšší linie** u R/R CLL - mRDI 99,8% ¹⁴) - cena cca stejná i každý další rok léčby	1 479 498 Kč	9 587 147 Kč	17 635 616 Kč	28 317 592 Kč	26 181 197 Kč	1,05	1,4	1,3
CALQUENCE 100mg tbl nebo cps 56 (2. a vyšší linie** u R/R CLL - mRDI 99,5% ¹⁴) - cena cca stejná i každý další rok léčby	1 475 094 Kč	10 089 645 Kč	18 704 195 Kč	29 944 413 Kč	27 696 370 Kč	1,10	1,5	1,4
VENCLYXTO tbl + RIXATHON inf. (2. a vyšší linie** u R/R CLL, CAVE! účinnost tohoto režimu v parametru PFS je u obou populací pravděpodobně podobná jako u BTKi (pro celou populaci pac. se VenR zdá i účinnější) - viz Přílohu č. 22! - 1. rok oba léky, 2. rok už jen VENCLYXTO	1 497 163 Kč	10 420 253 Kč	19 777 026 Kč	19 777 026 Kč	19 777 026 Kč	1,14	1,0	1,0
BRUKINSA 80mg cps 120 (2. a vyšší linie** u pac. s R/R CLL - mRDI 99,7% ¹⁴) - cena cca stejná i každý další rok léčby	1 243 041 Kč	9 141 685 Kč	16 401 045 Kč	25 873 018 Kč	23 978 624 Kč	1,00	1,3	1,2

Při prostém "naivním" srovnání studií (viz Přílohu č. 22) byly cca bod. hodnoty mediánů PFS pro celé populace pac.: CALQUENCE a BRUKINSA - NR IMBRUVICA - 34 až 44 měsíců, VenR - 53 měsíců.
Při prostém "naivním" srovnání studií (viz Přílohu č. 22) byly cca bod. hodnoty mediánů PFS jen pro pac. s aberací TP53: BRUKINSA - 34 měsíců, CALQUENCE - 33 měsíců, IMBRUVICA - 26 až 28 měsíců, VenR - 30 měsíců.

Výsledky BIA pro léčbu 9 pacientů s R/R CLL: (hodnocený LP BRUKINSA je modře podbarven, červeně pak zvýrazněny jeho výsledky – tj. průměrné náklady (a jejich rozdíly) při příslušné četnosti PFS a vysazení LP pro NÚ (viz pozn. 75), **CAVE!** dle žádosti HOK²² je odhad celkem 10 pacientů/rok pro všechny linie léčby – 9 pacientů bylo zvoleno s ohledem na předpokládaného 1 pacienta v 1. linii – viz výsledky výše!)

název LP/režimu (mRDI = mediánová relativní dávková intenzita)	průměrná cena za léčbu za 1. rok léčby 9 pac. s R/R CLL (1/3 pac. s aberací TP53) při daném RDI a d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ^{27,28}	průměr. cena za léčbu za první 2 roky (bez diskont.) léčby 9 pac. s R/R CLL (1/3 pac. s aberací TP53) při daném RDI a d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ^{27,28}	průměr. cena za léčbu za první 4 roky léčby (bez diskont., a rok stejná cena) 9 pac. s R/R CLL (1/3 pac. s aberací TP53) při daném RDI a d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ^{27,28}	průměr. cena za léčbu za první 4 roky léčby (bez diskont., 3. a 4. rok -20% z ceny LP) 9 pac. s R/R CLL (1/3 pac. s aberací TP53) při daném RDI a d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ^{27,28}	průměrný dopad do rozpočtu za 9 pac. za 1. rok (1/3 pac. s aberací TP53) u R/R CLL při použití LP BRUKINSA při daném RDI a d/c ⁷⁶ , vč. dalších nákladů ²⁸ (kladná hodnota = náklady navýšení)
IMBRUVICA 140mg cps 90 (2. a vyšší linie** u R/R CLL - mRDI 99,8% ¹⁴) - cena cca stejná i každý další rok léčby	9 587 147 Kč	17 635 616 Kč	28 317 592 Kč	26 181 197 Kč	-445 462 Kč
CALQUENCE 100mg tbl nebo cps 56 (2. a vyšší linie** u R/R CLL - mRDI 99,5% ¹⁴) - cena cca stejná i každý další rok léčby	10 089 645 Kč	18 704 195 Kč	29 944 413 Kč	27 696 370 Kč	-947 960 Kč
VENCLYXTO tbl + RIXATHON inf. (2. a vyšší linie** u R/R CLL, CAVE! účinnost tohoto režimu v parametru PFS je u obou populací pravděpodobně podobná jako u BTKi (pro celou populaci pac. se VenR zdá i účinnější) - viz Přílohu č. 22!) - 1. rok oba léky, 2. rok už jen VENCLYXTO	10 420 253 Kč	19 777 026 Kč	19 777 026 Kč	19 777 026 Kč	-1 278 568 Kč
BRUKINSA 80mg cps 120 (2. a vyšší linie** u pac. s R/R CLL - mRDI 99,7% ¹⁴) - cena cca stejná i každý další rok léčby	9 141 685 Kč	16 401 045 Kč	25 873 018 Kč	23 978 624 Kč	
CAVE! vzhledem k užívání režimu VENCLYXTO s RIXATHONEM jen první 2 roky (oproti BTKi), ušetří LP BRUKINSA vůči němu za 1. rok léčby v průměru cca 140 tisíc Kč na 1 pacienta, za 2. rok léčby pak cca dalších 230 tisíc Kč na 1 pacienta. V dalších letech by pak byly náklady navíc za samotný LP BRUKINSA - např. celkem za první 3 roky léčby by náklady navíc činily v průměru celkem cca 250 tisíc Kč na 1 pac. (při stejné ceně LP) a cca 130 tisíc Kč na 1 pacienta (při ceně LP BRUKINSA nižší o 20% ve 3. roku oproti předchozím)!					

Závěr:

Léčivý přípravek (dále jen „LP“) BRUKINSA cps. obsahuje zanubrutinib, který je kovalentním inhibitorem Brutonovy tyrozinkinázy (dále jen „BTKi“ – viz podrobněji níže pozn. 4). Držitelem rozhodnutí o registraci je BeiGene, zastoupení pro ČR má firma Swixx Biopharma. LP BRUKINSA má registraci pro celkem 4 indikace, ale pro tuto FE analýzu je LP žádán jen pro indikaci týkající se chronické lymfocytární leukémie, konkrétně: „v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií“. Chronická lymfocytární leukémie/lymfom z malých lymfocytů (dále jen „chronic lymphocytic leukemia – CLL“/„small lymphocytic lymphoma – SLL“ – viz také níže pozn. 21) je nádor zralých B buněk charakterizovaný progresivní akumulací monoklonálních B lymfocytů¹⁰. CLL i SLL mají stejnou biologii nádoru i stejný způsob léčby⁵⁸, proto je v dalším textu používán jen název CLL. Doporučená celková denní dávka LP BRUKINSA je 320 mg, léčba LP má pokračovat až do progresu onemocnění CLL nebo do nepřijatelné toxicity. Z důvodu nežádoucích účinků 3./vyššího stupně nebo při souběžném užívání inhibitorů/ induktořů CYP3A je doporučena úprava dávky LP (viz Přílohu č. 1). Z důvodu rizika některých vážnějších nežádoucích účinků (týkající se víceméně celé skupiny BTKi) je nutná řada pravidelných kontrol a monitorací stavu pacienta (viz výše odstavec „Dávkování a opatření při léčbě ...“).

LP BRUKINSA získal registraci pro EU centralizovaným postupem EMA a v ČR má pro indikaci CLL úhradu ze zdravotního pojištění od 1. 11. 2023. SUKL stanovil² uvedenému léčivému přípravku preskripční omezení „S“ a indikační omezení „P“ s následujícími podmínkami úhrady: „V monoterapii u dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodné na chemo-imunoterapii; (d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p (poznámka autora této FE analýzy: viz pozn. 33 a 36). Přípravek je hrazen do progresu onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity. Pacienti nesmějí být souběžně léčeni warfarinem ani silnými a středně silnými induktoři CYP3A“. Výše uvedené podmínky pod body a) až c) se tedy týkají jen pacientů s relabující nebo refrakterní CLL (tj. použití LP jako 2. a vyšší linie léčby) a podmínka pod bodem d) se týká pacientů s CLL s del(17p)/mutací TP53 jak pro 1. linii léčby, tak jako 2. a vyšší linie léčby.

Relaps CLL je definován jako stav, kdy u nemocného, jenž dosáhl po léčbě CR nebo PR (viz Přílohu č. 13), dojde za ≥ 6 měsíců od skončení léčby k progresi nemoci (viz definici progresu v Příloze č. 13), refrakterní onemocnění CLL je pak definováno jako nedosažení CR nebo PR či relaps/progrese do 6 měsíců od ukončení léčby⁴⁰. CLL je nejrozšířenější leukémií u dospělých v západních zemích, představuje přibližně 25 až 35 % všech leukémií¹⁰. Symptomatických pacientů s CLL je v době diagnózy cca 30 %, CLL je považována především za onemocnění starších dospělých s mediánem věku při diagnóze přibližně 70 let, přibližně 2/3 pacientů jsou starší 65 let - CLL je (pokud jde o průběh onemocnění) vysoce heterogenním onemocněním, s několika prognostickými faktory souvisejícími jak s pacientem, tak se samotným onemocněním¹¹.

K zahájení léčby jsou obvykle indikováni nemocní s pokročilým onemocněním CLL (tj. stádium III a IV dle Raie nebo stádium C dle Bineta – viz Přílohu č. 11), u nemocných se středně pokročilým onemocněním (tj. Rai I/II či Binet B – viz Přílohu č. 11) by měla být léčba zahájena pouze při průkazu aktivity CLL (pro definici aktivního onemocnění CLL viz Přílohu č. 12)⁴⁰ - pacienti s pokročilejším stadiem CLL nebo ti, kteří vykazují příznaky či progresivní onemocnění, mají medián přežití bez léčby mezi 18 měsíci a 3 roky³⁹. Pacienti s del(17p) či mutací genu TP53 (vyskytuje se cca u 10 % dosud neléčených pacientů, ale až u 23 - 50 % pacientů s relapsem CLL⁵⁸ - viz pozn. 36) jsou považováni za pacienty s velmi vysoce rizikovým onemocněním CLL, kteří mají obecně horší odpověď na chemoimunoterapii a mají tendenci vykazovat výraznou rezistenci vůči genotoxickým chemoterapiím, kterou nelze překonat přidáním protilátek anti-CD20 (viz Přílohu č. 15)^{11,41} - u těchto pacientů se uvádí 5-leté přežití méně než 25 %.¹¹

Neexistuje žádný všeobecně dohodnutý standardní léčebný režim v 1. linii léčby CLL a praxe jednotlivých pracovišť se často liší⁴¹. Obecně je výběr úvodní terapie u pacienta závislý zejména na: • stratifikaci genetického rizika nádoru, • komorbiditách u pacienta a dalších jeho užívaných lécích, • preferencích pacienta a cílech léčby⁴¹. Většina pacientů s CLL bude mít úplnou nebo částečnou odpověď na počáteční léčbu, konvenční léčba CLL však není kurativní a u většiny pacientů dochází k relapsu (mluvíme pak o relabující či refrakterní CLL (viz info výše) – dále jen „r/r CLL“), kromě toho bude mnoho pacientů vyžadovat změnu terapie kvůli nesnášenlivosti – obecně je výběr následné terapie opět individuální a bere v úvahu více faktorů, kromě již výše uvedených také: • předchozí terapie, • odpověď na předchozí léčbu CLL a délku trvání odpovědi, • event. jaké důvody vedly k ukončení předchozí terapie⁴².

Aktuálně je v žádosti HOK FN Olomouc předpokládán²² celkový počet pacientů pro LP BRUKINSA v daném roce 10. Na základě výše uvedených informací a přehledů (tj. doporučení pro ČR - viz níže pozn. 40, doporučení NCCN - viz níže pozn. 50 a doporučení UpToDate - viz níže pozn. 41) byly jako komparátory LP BRUKINSA v monoterapii u pacientů s ECOG 0-1 pro účely této FE analýzy vybrány následující režimy:

- pro 1. linii CLL s přítomností del17p/mutace TP53: CALQUENCE (akalabrutinib), IMBRUVICA (ibrutinib) a režim (za předpokladu, že pacient je vhodný pro BTKi i tento režim) VENCLYXTO (venetoklax) s GAZYVAREM (obinutuzumabem),
- pro léčbu r/r CLL u pacientů (při splnění alespoň jednoho ze 4 úhradových kritérií uvedených výše v textu) s předcházející léčbou buď chemoimunoterapií, cBTKI (při ukončení této léčby z důvodů intolerance cBTKi a současné nepřítomnosti BTK mutace) nebo kombinací venetoklaxu s obinutuzumabem: CALQUENCE (akalabrutinib), IMBRUVICA (ibrutinib) a režim (za předpokladu, že pacient je vhodný pro BTKi i tento režim) VENCLYXTO (venetoklax) s RIXATHONEM (rituximabem).

Pro podrobné znění úhradových podmínek komparátorů viz naznačené algoritmy léčby uvedené výše v odstavci „Postavení léčiva v ...“, pro srovnání účinků/bezpečností komparátorů viz Přílohu č. 16, pro další charakteristiky komparátorů viz také Přílohu č. 17.

Registrační studií LP BRUKINSA (zanubrutinib) v indikaci r/r CLL byla multicentrická nezaslepená non-inferioritní randomizovaná studie fáze 3 ALPINE (viz podrobněji Přílohy č. 23 a 24) hodnotící účinnost a bezpečnost léčby zanubrutinibem ve srovnání s terapií ibrutinibem - zanubrutinib v ní vyšel lépe než ibrutinib, pokud jde o přežití bez progresu („PFS“), poměr rizika („HR“) pro PFS byl 0,65 (95% CI: 0,49 - 0,86; P = 0,002), viz Přílohu č. 22. Celkový bezpečnostní profil zanubrutinibu byl mírně lepší než u ibrutinibu (3. a vyšší stupeň nežádoucích příhod byl cca 67 % vs 70 %, výrazněji nižší byl výskyt fibrilace síní – viz Přílohy č. 26 a 18).

Pro pacienty s dosud neléčenou CLL jsou k dispozici pouze výstupy studie SEQUOIA (viz podrobněji Přílohy č. 23 a 24) získané pro nerandomizované rameno („arm C“) tvořené pacienty s del(17p)²⁴ – po 24 měsících bylo odhadované PFS u zanubrutinibu podle nezávislé hodnotící komise (tzv. „IRC“) 88,9 % (95% CI: 81,3–93,6), podle investigátorů bylo podobné 24-měsíční PFS - 87,0 % (95% CI: 79,0–92,1)⁶². Celkový výskyt nežádoucích příhod 3. a horšího stupně byl u 55 % pacientů (viz podrobněji Přílohy č. 26 a 18) - 5 % pac. mělo nežádoucí příhody vedoucí k přerušení léčby; 3 % pacientů zemřeli v důsledku nežádoucích účinků⁶². **V kontrolovaných studiích byl zanubrutinib přímo srovnáván (v rámci vybraných komparátorů – viz výše) jen s ibrutinibem, s ostatními komparátory je tedy možné jen nepřímé srovnání. SUKL ve svém rozhodnutí týkajícího se LP BRUKINSA²⁴ dospěl k závěru, že LP se zanubrutinibem, akalabrutinibem a ibrutinibem (tzn. kovalentní inhibitory BTK – dále jen „cBTKi“, viz pozn. 4) lze vyhodnotit jako LP s obdobnou účinností a bezpečností²⁴.**

Výsledky analýzy nákladové efektivity (tzv. „CEA“ – pro podrobný popis metodiky viz výše odstavec: „Specifikace FE analýzy“):

- u CEA se jedná jen o doplňkovou, přibližnou analýzu s poměrně velkou mírou nejistoty,
- vzhledem k omezeným možnostem nepřímého srovnání LP BRUKINSA s výše uvedenými komparátory byla provedena CEA jen v relativních srovnáních nákladů a v nepřímém srovnání účinnosti („naivním“ způsobem) v parametru četností přežití bez progresu či úmrtí (dále jen „PFS“)
- pro úvodní léčbu CLL u pacientů s aberací TP53 je (při cca stejné PFS účinnosti všech cBTKi, stejné délce léčby a aktuálně počítaných jednotkových cenách) BRUKINSA přibližně 1,2x levnější než IMBRUVICA či CALQUENCE, ve srovnání s kombinací VENCLYXTO + GAYZVARO (tento režim má ale ve srovnání s cBTKi u této populace pacientů nižší účinnost – dle 4-letého PFS cca 1,5x!) je BRUKINSA ve 4-letém horizontu 2,3-2,6x nákladnější (dle scénáře předpokládaných cen. hladin za LP BRUKINSA),
- pro léčbu r/r CLL (při předpokladu cca stejné PFS účinnosti všech komparátorů a aktuálně počítaných jednotkových cenách) je BRUKINSA přibližně 1,1x levnější než IMBRUVICA či CALQUENCE, ve srovnání s kombinací VENCLYXTO + RIXATHON bude BRUKINSA ve 4-letém horizontu pro mix populaci (tj. při předpokladu 33 % výskytu aberace TP53) pravděpodobně jen 1,2 – 1,3x nákladnější (dle scénáře předpokládaných cen. hladin za LP BRUKINSA) – dle velmi přibližného nepřímého srovnání účinností v PFS se zdá, že, by režim VENCLYXTO + RIXATHON mohl být u pacientů bez aberace TP53 více nákladově efektivnější.

Výsledky analýzy dopadu do rozpočtu při použití u 10 pacientů za 1. rok (tzv. „BIA“ – pro podrobný popis metodiky viz výše odstavec: „Specifikace FE analýzy“):

- pro úvodní léčbu CLL u 1 pacienta za rok s aberací TP53 ušetří BRUKINSA oproti IMBRUVICE či CALQUENCE cca 250 tisíc Kč, oproti VENCLYXTO s GAZYVAREM (tento scénář je ale velmi málo pravděpodobný, kvůli nižší účinnosti v PFS u této kombinace) je situace o něco složitější z důvodu podávání této kombinace jen v 1. roce léčby – podrobněji viz výše „Výsledky CEA/BIA pro 1 pacienta v 1. linii ...“,
- pro léčbu 9 pacientů za rok s r/r CLL pro mix populaci s předpokladem 33 % výskytu aberace TP53 ušetří BRUKINSA oproti IMBRUVICE pro všech 9 pac. v 1. roce nejpravděpodobněji v průměru 0,4-0,5 mil. Kč, oproti CALQUENCE pro všech 9 pac. v 1. roce pak 0,9-1 mil. Kč, pokud by u přibližně 4-5 pac. z 9 BRUKINSA nahradila režim VENCLYXTA s RIXATHONEM ušetří BRUKINSA nejpravděpodobněji za 1. rok pro tyto pacienty v průměru 0,5-0,6 mil. Kč (ve 4-letém horizontu je situace o něco složitější kvůli podávání této kombinace jen v 1. roce, resp. VENCLYXTA i ve 2. roce – podrobněji viz výše „Výsledky BIA pro léčbu 9 pacientů s R/R CLL“).

Poznámky a literatura:

1. Dle <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brukinsa> z 16.2.2024
 2. Přehled léčiv (SPC, úhradové podmínky) na www.sukl.cz k 23. 2. 2024
 3. AISLP – 2024.1, stav k 1.1.2024
 4. **Inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (dále jen „BTKi“**, pro Brutonovu kinázu viz níže pozn. 5) **mohou být buď ireverzibilní/kovalentní** (mají tzv. Michaelovu akceptorovou skupinu, která může tvořit kovalentní vazbu se zbytkem Cys481) **nebo reverzibilní/nekovalentní** (vytvářejí slabou, reverzibilní vodíkovou vazbu nebo hydrofobní interakci) – **viz podrobněji Přílohu č. 4.** K roku 2023 bylo na trh uvedeno 5 kovalentních BTKi – FDA a EMA schválili 3: ibrutinib, akalabrutinib a zanubrutinib – viz Přílohu č. 4. Tirabrutinib a orelabrutinib jsou dva další kovalentní BTKi, které byly schváleny Japonskou agenturou pro farmaceutické a zdravotnické prostředky a Čínským úřadem pro kontrolu potravin a léčiv. BTK je kódována genem BTK a je členem nereceptorových proteinových tyrosinkináz - přenáší gama fosfát adenosintrifosfátu (ATP) na specifické tyrosinové zbytky v cílových proteinech (viz podrobněji níže pozn. 5). Vazebným místem ATP v BTK je cystein (C481), který je cílem výše uvedených ireverzibilních kovalentních inhibitorů. Tento aminokyselinový zbytek není vysoce konzervovaný pro proteinové tyrosinkinázy. Ibrutinib byl navržen tak, aby cílil na cystein 481 - ten se chová jako nukleofil a reaguje s elektrofilem, jako je akrylamid ve struktuře ibrutinibu (viz níže Přílohu č. 4). Ibrutinib byl schválen v roce 2013 pro léčbu pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk (dále jen „MCL“ – viz níže pozn. 10) a dalších malignit souvisejících s B-lymfocyty. I když se ibrutinib silně váže na BTK, váže se také na další kinázy, jako jsou ITK, BMX, TXK, BLK a VEGFR2, téměř s podobnou účinností s hodnotami IC₅₀ v rozmezích 1-32 nM (viz níže Přílohu č. 4). Tyto kinázy mají také cystein v kapse pro ATP - v důsledku této tzv. vazby mimo cíl (tzv. „off-target“) vykazuje ibrutinib závažné nežádoucí účinky, neinhibuje také mutované formy BTK na pozici C481 kinázové domény. Následně byl proto vyvinut BTKi akalabrutinib jako BTKi 2. generace, který se snažil snížit některé mimo-cílové účinky. Akalabrutinib již nevykazuje téměř žádnou inhibiční aktivitu na EGFR (>1000), JAK3 (>1000) a BLK (>1000), ITK (>1000), které jsou spojeny se závažnými vedlejšími účinky, jako je vyrážka a průjem. Zanubrutinib vykazuje selektivitu pouze vůči JAK3 (>1300). Zanubrutinib, podobně jako ibrutinib, inhibuje ITK, BMX, TXK, BLK a VEGFR2 v klinicky relevantních koncentracích. Tyto schválené ireverzibilní/kovalentní BTKi mají podobné omezení související s léčbou v důsledku vedlejších účinků mimo cíl a rozvoje rezistentních mutací cysteinu na serin (C481S) nebo cysteinu na arginin (C481R) nebo cysteinu na glycin (C481G) nebo cysteinu na threonin (C481T). Bodové mutace BTK ovlivňující Cys481 a tzv. „gatekeeper“ zbytek Thr474 omezily použití kovalentních BTKi, proto byly vyvinuty reverzibilní/nekovalentní inhibitory, které neinteragují s Cys481: např. vekabrutinib, fenabrutinib a pirtobrutinib. ^{7,9,16} FDA a EMA je dosud schválen jen pirtobrutinib.
 5. **Brutonova tyrozinkináza (dále jen „BTK“)** patří mezi tyrozinkinázy. Tyrosin kinázy hrají roli v přenosu signálu z různých buněčných povrchových receptorů, včetně různých leukocytárních antigenních a cytokinových receptorů, čímž zprostředkovávají nábor a aktivaci různých populací leukocytů. BTK je konkrétně členem rodiny Tec cytoplazmatických, nereceptorových tyrosinkináz, které jsou exprimovány hlavně na hematopoetických buňkách včetně B lymfocytů, myeloidních buněk a krevních destiček, ale ne v T lymfocytech, plazmatických buňkách nebo přirozených zabíječských buňkách (tzv. „NK – natural killer“). **BTK je nereceptorová tyrosinkináza, která patří do rodiny kináz Tec (tzv. „Tec family kinases - TFK“), které se vyznačují:** zahrnutím N-terminální pleckstrinové homologní domény (tzv. „PH doména“), TEC-homologické domény bohaté na prolin (tzv. TH doména“), domény SRC-homologie 3 (tzv. „SH3 doména“), 2 (tzv. „SH2 doména“) a C-terminální tyrosinkinázové domény (viz podrobněji Přílohu č. 3). BTK je rozhodující pro intracelulární signalizaci v B lymfocytech a buňkách myeloidní linie včetně monocytů a makrofágů. **BTK (pro jeho strukturu viz Přílohu č. 3) je klíčový enzym v dráze přenosu signálu B lymfocytárního receptoru (dále jen „BCR“) a základní signální molekula tzv. „downstream“ přenosu od BCR, která je ústřední pro regulaci vývoje, proliferace, aktivace a diferenciaci B lymfocytů na paměťové B lymfocyty a protilátky produkující plazmatické buňky (viz podrobněji Přílohu č. 1).** Je třeba poznamenat, že po diferenciaci na plazmatické buňky již není BTK v těchto buňkách aktivní. BTK přispívá k onkogenní signalizaci, která je nezbytná pro proliferaci a přežití maligních buněk u různých B-buněčných malignit. BTK se také účastní dalších buněčných signálních drah včetně drah NFκβ (nukleární faktor kappa β), NFAT (nukleární faktor aktivovaných T buněk) a MAPK (mitogenem aktivovaná proteinkináza). **Inhibice BTK (viz výše pozn. 4) vede k inaktivaci následných buněčných drah včetně ERK (extracelulární signálem regulovaná kináza), PKB (proteinkináza B, také známá jako AKT) a NFκβ, což způsobuje narušení komunikace mezi buňkami prostřednictvím narušení signalizace prostřednictvím chemotaxe a adheze. Nakonec to vede k narušení syntézy DNA a k apoptóze B lymfocytů – viz podrobněji Přílohu č. 2.** Vzhledem k úloze BTK v homeostáze B lymfocytů a myeloidních buněk byla inhibice BTK zavedena jako účinná strategie pro léčbu B-buněčné leukémie a dalších hematologických malignit. BTK je pojmenována po Ogdenu Brutonovi, který jako první objevil x-vázanou agamaglobulinémii (tzv. „XLA“ – jedná se o dědičné onemocnění imunodeficiency charakterizované absencí periferních zralých B lymfocytů a sérových imunoglobulinů v důsledku defektu ve vývoji B lymfocytů) v roce 1952. BTK byla poprvé identifikována v roce 1993 jako signální molekula ovlivněná u XLA.⁶
- O mutacích souvisejících s rezistencí u pacientů léčených BTKi (viz výše pozn. 4) viz podrobněji níže pozn. 55.**

6. Garg N, et al. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: The Next Frontier of B-Cell-Targeted Therapies for Cancer, Autoimmune Disorders, and Multiple Sclerosis. *J.Clin. Med.* 2022, 11, 6139: 1-17 - doi.org/10.3390/jcm11206139
7. Rozkiewicz D, et al. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKIs): Review of Preclinical Studies and Evaluation of Clinical Trials. *Molecules* 2023, 28, 2400: 1-20 - doi.org/10.3390/molecules28052400
8. Wen T, et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia* (2021) 35: 312–332
9. Thompson PA, Tam CS. Pirtobrutinib: a new hope for patients with BTK inhibitor–refractory lymphoproliferative disorders. *Blood* 2023 (141), 26: 3137 - 3142
10. Rai KR, et al. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. UpToDate. Topic 4513. Version 49.0
11. European Medicines Agency. Brukinsa. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004978/II/0003. 13 October 2022
12. Singh SP, et al. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Molecular Cancer* 2018 (17), 57: 1-23 - doi.org/10.1186/s12943-018-0779-z
13. **Brutonova tyrozinkináza (dále jen „BTK“, viz výše pozn. 5) je jedním z 5 členů rodiny TEC nereceptorových tyrosinkináz:** spolu s tyrosinkinázou exprimovanou v hepatocelulárním karcinomu (tzv. „TEC“), interleukinem-2-indukovatelnou T buněčnou kinázou (tzv. „ITK“), tzv. „klidovou“ lymfocytární kinázou (tzv. „RLK“) a kostní dřeně exprimovanou kinázou (tzv. „BMX“), které zůstaly během evoluce silně konzervované (**viz podrobněji Přílohu č. 6**). BTK, TEC a ITK jsou si nejpodobnější a obě obsahují 5 různých proteinových interakčních domén (viz Přílohy č. 3 a 6) - tyto domény zahrnují aminotermiální pleckstrinovou homologickou (PH) doménu, na prolin bohatou TEC homologní (TH) doménu, SRC homologní (SH) domény SH2 a SH3, a kinázovou doménu s enzymatickou aktivitou. BTK je v podstatě cytoplazmatický enzym a je pouze přechodně rekrutován do membrány prostřednictvím interakce jeho PH domény s fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfátem (PIP3), který je generován fosfatidylinositol-3 kinázou (PI3K) – viz podrobněji Přílohu č. 3. K aktivaci BTK dochází ve 2 krocích po jeho náboru do buněčné membrány: (1) nejprve je BTK fosforylován v poloze Y551 v kinázové doméně pomocí SYK nebo SRC rodiny kináz (fosforylace BTK na Y551 podporuje její katalytickou aktivitu a následně vede k její autofosforylaci na pozici Y223 v doméně SH3, (2) předpokládá se, že fosforylace na Y223 stabilizuje aktivní konformaci a plně aktivuje aktivitu BTK kinázy – viz podrobněji Přílohu č. 3. Tři členové rodiny TEC kináz, ITK, TEC a RLK, jsou exprimováni v T buněčné linii. V thymocytech a naivních T buňkách je ITK nejvíce exprimovaným členem rodiny a paralelně s BTK je aktivována v reakci na zapojení receptoru T buněk (TCR) a je nutná pro downstream fosforylaci fosfolipázy Cγ1 (PLCγ1) a pro mobilizaci Ca²⁺. Kromě toho ITK přispívá k TCR indukované regulaci cytoskeletu, aktivaci integrinu, signalizaci chemokinů a produkci cytokinů. Přestože ITK a RLK vykazují částečnou kompenzační aktivitu během vývoje T buněk, mají rozdílné účinky na polarizaci CD4⁺ T pomocných buněk. BMX je exprimován v myeloidních buňkách, kde reguluje sekreci prozánětlivých cytokinů, epiteliálních buněk, endoteliálních buněk a fibroblastů. Stejně jako BTK interaguje s adaptéry dráhy Toll-like receptor (TLR) proteinem myeloidní diferenciací primární odpověď 88 (tzv. „MYD88“) a MYD88 adaptor-like protein (tzv. „MAL“). Nejdůležitější je, že v arteriálních endoteliálních buňkách se BMX podílí na transdukcí signálů vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), a tím aktivně přispívá k angiogenezi a růstu nádoru. BMX je exprimován v několika typech nádorů a ukázalo se, že aktivuje signální převodník a aktivátor signalizace transkripce 3 (tzv. „STAT3“) v kmenových buňkách glioblastomu.^{12,19}
14. BeiGene. Brukinsa. Strukturované podání - příloha k žádosti o výši a podmínkách úhrady léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely předkládané SUKLu z 9.5.2023 verze 1.0 - staženo ze SŘ pod sp. zn. SUKLS120337/2023 ze zdroje uvedeného níže pod pozn. 15.
15. Přehled správních řízení na www.sukl.cz.
16. De SK. Pirtobrutinib: First Non-covalent Tyrosine Kinase Inhibitor for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Adults. *Current Medicinal Chemistry* 2023 - published on-line doi:10.2174/0109298673251030231004052822
17. **Lymfomy jsou heterogenní skupinou malignit**, které vznikají klonální proliferací B-buněk, T-buněk a NK buněk podskupin lymfocytů v různých fázích zrání¹⁸. Lymfomy zahrnují heterogenní malignity, které vznikají klonální proliferací lymfocytů, představují přibližně 5 % malignit a celkové přežití se odhaduje na 72 %¹⁸. **Lymfomy se obecně dělí na Hodgkinův lymfom (dále jen „HL“, tvoří cca 10 %) a non-Hodgkinův lymfom (dále jen „NHL“, tvoří cca 90 % lymfomů)**¹⁸. HL se dále dělí na klasické a neklasické typy a **NHL se dělí na typy: B-lymfocytární, T-lymfocytární a NK buněčným, pro klinické účely jsou lymfomy děleny na agresivní (vysoký stupeň) typy a indolentní (nízký stupeň) typy**¹⁸. 5. edice klasifikace WHO člení lymfomy podle původu z řady B a T/NK, přičemž HL je volně přiřazen do skupiny zralých B lymfoproliferací, kategorie prekursorových lymfomů byla samostatně zrušena a B-ALL resp. T-ALL se uvádějí v rámci B a T/NK lymfoproliferací¹⁹. Lymfomy jsou podle různých kritérií rozděleny do jednotlivých kategorií („families“), jedná se o hierarchické dělení podle buněčného původu či diferenciace, podle klinického obrazu, podle primární lokalizace a podle cytomorfolgie, do obou skupin byla z diferenciálně diagnostických důvodů přiřazena kategorie pseudolymfomů¹⁹. Oproti tomu nedošlo k rozdělení na samostatně uváděné T lymfomy a NK lymfomy, neboť v některých případech rozlišení není možné, oproti předchozím klasifikacím výrazně stoupá úloha molekulárního vyšetření, které svými výsledky jednak umožňuje rozčlenění na jednotlivé kategorie a jednak stanovuje potenciální či již relevantní cíle pro terapii¹⁹.

18. Jamil A, Mukkamalla SKR. Lymphoma [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560826/>
19. Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy a nemocných s maligními lymfomy. XIII. vydání. Leden 2023.
20. Rai KR, Stilgenbauer S. Pathobiology of chronic lymphocytic leukemia. UpToDate. Topic 4539. Version 54.0
21. **Chronická lymfocytární leukémie/lymfom z malých lymfocytů (dále jen „chronic lymphocytic leukemia – CLL“/ „small lymphocytic lymphoma – SLL“)** je nádor zralých B buněk charakterizovaný progresivní akumulací monoklonálních B lymfocytů¹⁰. CLL je považována za identickou (tj. jedná se o jedno onemocnění s různými projevy) s non-Hodgkinovým lymfomem typu SLL, tzn. že maligní buňky pozorované u CLL a SLL mají identické patologické a imunofenotypové rysy - pojem CLL se používá tehdy, když se onemocnění projevuje primárně v krvi, zatímco termín SLL se používá, když je postižení primárně v uzlinách¹⁰. **Patogeneze CLL/SLL je komplexní, vícestupňový proces (viz Přílohu č. 9) vedoucí k akumulaci monoklonálních, zralých, funkčně nekompetentních B lymfocytů v periferní krvi, kostní dřeni, lymfatických uzlinách a slezině - tento vývoj lze konceptualizovat jako postupný proces, přičemž progresi onemocnění v každém kroku s týká vždy jen menšiny jedinců:** (1) samotnému onemocnění CLL/SLL předchází asymptomatické premaligní proliferativní onemocnění B lymfocytů známé jako tzv. **monoklonální B lymfocytóza (tzv. „MBL“** - rozvoj MBL je pravděpodobně způsoben kombinací různých faktorů: antigenní stimulace, změny v mikroprostředí kostní dřeni, genetické změny a epigenetické modifikace), (2) **progrese z MBL do asymptomatické CLL/SLL** – progresi do CLL je definována vzestupem monoklonální populace B lymfocytů s fenotypem CLL v periferní krvi na ≥ 5000 buněk/mikrol (tj. $\geq 5 \times 10^9/L$), tato progresi je výsledkem dalších inzultů na klon B buněk prostřednictvím genetických změn a/nebo změn v mikroprostředí kostní dřeni a lymfatických uzlin (obecně velká část pacientů s CLL/SLL zůstává asymptomatická i přes zvýšený počet cirkulujících monoklonálních B lymfocytů, jen menšina případů spontánně ustoupí), (3) **progrese do symptomatické CLL/SLL** – u některých pacientů se rozvinou příznaky související s akumulací funkčně nekompetentních lymfocytů a potlačením normální funkce orgánů (např. lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, cytopenie, infekce), komplexní studie využívající sekvenování nové generace (tzv. „NGS“) naznačují, že individuální nádor CLL/SLL je geneticky heterogenní, s několika subpopulacemi maligních buněk, které se dále vyvíjejí v průběhu času, (4) **v průběhu času a pod selektivním tlakem terapie pro CLL/SLL může klonální evoluce maligních buněk vést k takové formě CLL/SLL, která je agresivnější a rezistentnější vůči léčbě**, u menšiny případů pacientů navíc dojde i k **histologické transformaci (ta zahrnuje i tzv. Richterovu transformaci – viz podrobněji níže pozn. 34)** na agresivnější lymfoproliferativní onemocnění, jako je např. difuzní velkobuněčný B lymfom.²⁰
22. BRUKINSA. Žádost HOK FN Olomouc o schválení nového léčivého přípravku z 25.1.2024
23. **Protein BCL-2 odvozuje svůj** název od tzv. „B-buněčného lymfomu 2“, protože je druhým členem řady proteinů původně popsaných v chromozomálních translokacích zahrnujících chromozomy 14 a 18 u folikulárních lymfomů, protein BCL-2, **kódovaný u lidí genem BCL2, je zakládajícím členem rodiny Bcl-2 regulačních proteinů, které regulují buněčnou smrt (tzv. apoptózu)**⁵⁹. Protein BCL-2 je lokalizován na vnější membráně mitochondrií, kde hraje důležitou roli při podpoře přežití buněk a při inhibici působení proapoptotických proteinů (viz níže pozn. 36 a Přílohu č. 27) - proapoptotické proteiny v rodině BCL-2 (tzv. Bax a Bak) normálně působí na mitochondriální membránu podporou permeabilizace a uvolňování cytochromu c a ROS, což jsou důležité signály buňky v kaskádě apoptózy⁵⁹. **Proapoptotické proteiny Bax a Bak jsou aktivovány pouze proteiny BH3 (ty jsou indukovány proteinem p53⁸⁰ – viz níže pozn. 36) a jsou inhibovány funkcí BCL-2 a jeho příbuzného BCL-Xl⁵⁹ - viz podrobněji Přílohu č. 27).** BCL-2 je exprimován v CD5+ CLL buňkách, ale ne v normálních CD5+ B buňkách, na rozdíl od jiných protoonkogenů má gen BCL2 malou nebo žádnou schopnost podporovat progresi buněčného cyklu nebo buněčnou proliferaci, ale spíše zvyšuje tzv. „buněčný apoptotický práh“ – tím potlačuje apoptózu (tj. programovanou buněčnou smrt), což má za následek prodloužení přežití postižených buněk²⁰. **Pro problematiku mutací v genu BCL2 viz také níže pozn. 53. Léčivo venetoclax je perorální mimetikum BH3 a vysoce selektivní inhibitor antiapoptotického proteinu BCL-2, schopného obnovit apoptózu nádorových buněk.**⁵⁶
24. Rozhodnutí SUKLu o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku Brukinsa z 4.9.2023 - staženo ze SŘ pod sp. zn. SUKLS120337/2023 ze zdroje uvedeného výše pod pozn. 15.
25. Rozhodnutí SUKLu o změně výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku Imbruvica z 2. 1. 2024 - staženo ze SŘ pod sp. zn. SUKLS229024/2023 ze zdroje uvedeného výše pod pozn. 15
26. Rozhodnutí SUKLu o změně výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku Calquence z 18. 1. 2024 - staženo ze SŘ pod sp. zn. SUKLS226663/2023 ze zdroje uvedeného výše pod pozn. 15
27. **Náklady na administraci za jeden cyklus režimu parenterální léčby** jsou zaokrouhleny na 2.000 Kč dle zdroje uvedeného níže pod pozn. 28 (konkrétně v Tabulce 53).
28. AbbVie. Venclyxto – 1. linie léčby CLL. Strukturované podání - příloha k žádosti o výši a podmínkách úhrady léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely předkládané SUKLu z 29.5.2020 verze 1 - staženo ze SŘ pod sp. zn. SUKLS136772/2020 ze zdroje uvedeného výše pod pozn. 15
29. **Do nákladů FE analýzy byly započítány také další náklady:** (1) náklady za management samotného onemocnění ve stavu bez progresi – 5.000 Kč/rok pro všechny intervence (vypočítáno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 28 (konkrétně v Tabulce 62) při cca 20% připočítané inflaci), (2) náklady na monitoring specifického nežádoucího účinku (tj. syndrom nádorového rozpadu – TLS, viz níže podrobněji pozn. 51) u venetoclaxu – jednorázová částka ve výši 16.000 Kč (vypočítáno dle zdroje

uvedeného výše pod pozn. 28 (konkrétně v Tabulce 56) při cca 20% připočítané inflaci), (3) náklady na nežádoucí účinky léčby – 9.500 Kč/rok pro všechny intervence (vypočítáno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 28 (konkrétně v Tabulce 62) při cca 20% připočítané inflaci).

30. Tam CS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1031–1043.

31. **Zárodečná centra (dále jen „GC“ - viz podrobněji Přílohu č. 8) jsou přechodně vytvořené struktury v zóně B buněk (folikuly) v sekundárních lymfatických orgánech** (tj. lymfatických uzlinách, ileálních Peyerových placích a slezině) kde jsou aktivovány zralé B buňky, které zde prolifерují, diferencují a mutují geny pro své protilátky (prostřednictvím somatické hypermutace (tzv. „SHM“) zaměřené na dosažení vyšší afinity) během normální imunitní odpovědi; většina B buněk zárodečného centra (tzv. „B_{GC}“) je odstraněna tzv. „tingible body“ makrofágy (tj. makrofágy obsahující mnoho fagocytovaných, apoptotických buněk – tingible = barvitelný). Existuje několik klíčových rozdílů mezi naivními B buňkami a GC B buňkami, včetně úrovně proliferační aktivity, velikosti, metabolické aktivity a produkce energie. B lymfocyty se vyvíjejí dynamicky po aktivaci folikulárních B lymfocytů T-dependentním antigenem - iniciace tvorby zárodečného centra zahrnuje interakci mezi B a T buňkami v tzv. „mezifolikulární“ oblasti lymfatické uzliny, ligaci CD40-CD40L, signalizaci NF-κB a expresi IRF4 a BCL6. GC B buňky cyklicky procházejí dvěma odlišnými zónami zárodečného centra (viz podrobněji Přílohu č. 8): světlou zónou a tmavou zónou. Protože procházejí rychlým a mutativním buněčným dělením, B lymfocyty temné zóny zárodečného centra jsou známy jako centroblasty. Jakmile se tyto B buňky přestanou množit v temné zóně a přesunou se do světlé zóny, jsou známy jako centrocyty a jsou podrobeny selekci folikulárními pomocnými T buňkami (tzv. „T_{FH}“) v přítomnosti folikulárních dendritických buněk (tzv. „FDCs“). Existují tři možné „osudy“ GC B lymfocytů, které byly pozitivně selektovány ve světlé zóně: (1) plazmatická buňka, (2) paměťová B buňka nebo (3) B buňka označená pro návrat do temné zóny pro proliferaci a mutaci. Zárodečná centra jsou důležitou součástí protilátkové imunitní odpovědi B buněk, působí jako centrální „továrny“ pro tvorbu afinitně vyzrálých B buněk specializovaných na produkci vylepšených protilátek, které účinně rozpoznávají antigen (např. infekční agens), a pro produkci plazmatických buněk s dlouhou životností a trvalých paměťových B buněk.³²

32. Wikipedia. Germinal center. Dle: https://en.wikipedia.org/wiki/Germinal_center z 5.2.2024

33. **Genetické abnormality jsou přítomny u naprosté většiny nádorů CLL/SLL** (viz výše pozn. 21) již při diagnóze a další genetické abnormality jsou získány s rozvojem samotného onemocnění CLL/SLL. Zatímco význam mnoha z těchto abnormalit je nejasný, některé jsou naopak prognostické a několik z nich má dopad na rozhodnutí o léčbě (tzv. prediktivní faktory). Alespoň jedna ze 4 běžných chromozomálních abnormalit může být detekována pomocí interfázni fluorescenční in situ hybridizace (tzv. „FISH“) přibližně u 80 % nádorů CLL/SLL: (1) Del(13q14) je detekována u 50 – 60 % nádorů CLL/SLL. Deletovaná oblast obsahuje mikroribonukleovou kyselinu miR15A a miR16A (tzv. „mikro-RNA“), tyto mikro-RNA regulují expresi proteinů zapojených do apoptózy a buněčného cyklu - bez nich buňky nereagují vhodně na stresové signály, které by měly vyvolat apoptózu. Tzv. gen B buněčné leukémie/lymfomu 2 (BCL2) kóduje antiapoptotický protein BCL2 (viz také výše pozn. 23) a je jedním z genů, které jsou upregulovány, když jsou tyto mikro-RNA odstraněny. (2) Trizomie 12 je detekována u 10 - 20 % nádorů CLL/SLL, a má profil genové exprese, která zahrnuje nadměrnou expresi RUNX3. (3) Del(11q22-23) je při diagnóze detekován u 10 - 20 % nádorů CLL/SLL. Deletovaná oblast obsahuje gen pro ataxii teleangiektázii (ATM), genový produkt ATM se pak podílí na detekci poškození DNA a hraje důležitou roli v progresi buněčného cyklu. CLL/SLL buňky bez normální funkce ATM nejsou schopny adekvátně reagovat na poškození DNA vyvolané chemoterapií. (4) Del(17p12) je detekována u 4 – 10 % nádorů CLL/SLL při diagnóze a ve větším % pak při relapsu onemocnění. Deletovaná oblast obsahuje gen TP53 (viz níže pozn. 36), který je nezbytný pro normální reakci na poškození DNA vedoucí k apoptóze. CLL/SLL buňky bez normální funkce TP53 (viz níže pozn. 36), ať už prostřednictvím del(17p12) nebo mutace TP53 (viz další informace uvedené níže v této poznámce), nemohou vyvolat apoptózu v reakci na poškození DNA vyvolané chemoterapií.²⁰ **CAVE! Zhruba ve 40–60 % případů aberací TP53 je del(17p) detekována společně s mutací TP53, zatímco dalších 20–30 % případů nese jen jednu (tj. monoalelická forma) nebo dvě mutace (tj. bialelická forma) genu TP53 bez del(17p), u zbylých 10-20 % případů aberací TP53 je detekována jen delece 17p⁴³. Pacienti s del(17p)/mutací genu TP53 (vyskytuje se cca u 10 % dosud neléčených pacientů, ale až u 23 - 50 % pacientů s relapsem CLL⁵⁸) jsou považováni za pacienty s velmi vysoce rizikovým onemocněním CLL, mají obecně horší odpověď na chemoimunoterapii a mají tendenci vykazovat výraznou rezistenci vůči genotoxickým chemoterapiím, kterou nelze překonat přidáním protilátek anti-CD20^{11,41}(viz Přílohu č. 15)!**

Většina nádorů CLL/SLL má také tisíce mutací somatických genů (viz Přílohu č. 10). Z nich jsou 4 přítomny při diagnóze u > 5 % pacientů: (1) TP53 - aktivita genu TP53 (viz níže pozn. 36) je nezbytná pro normální reakci na poškození DNA vedoucí k apoptóze, buňky CLL/SLL bez normální funkce TP53 nemohou vyvolat apoptózu v reakci na poškození DNA vyvolané chemoterapií, (2) ATM – genový produkt ATM se podílí na detekci poškození DNA a hraje důležitou roli v progresi buněčného cyklu, CLL/SLL buňky bez normální funkce ATM nejsou schopny adekvátně reagovat na poškození DNA vyvolané chemoterapií, (3) NOTCH1 – Notch proteiny jsou transmembránové receptory, které se podílejí na regulaci vývoje krvetvorných buněk, podskupina nádorů CLL/SLL má aktivační mutace v kódujících a nekódujících oblastech protoonkogenu NOTCH1, které způsobují aberantní sestřihové produkty, zvýšenou aktivitu NOTCH1 a agresivnější onemocnění, (4) SF3B1 – gen SF3B1 kóduje část jaderného ribonukleoproteinu, který se spojí s jinými jadernými ribonukleoproteiny a vytvoří tzv.

„spliceosom“, který je zodpovědný za sestřih messengerové RNA, mutace *SF3B1* jsou také spojeny se špatnou prognózou onemocnění. **Mutační zátěž a frekvence řídících mutací genů se liší mezi případy s mutovanými geny pro variabilní oblast těžkého řetězce (tzv. „IGHV“ – viz také Přílohu č. 8) a bez nich:** • **CLL/SLL s nemutovaným IGHV** – tyto klinicky agresivnější nádory mají nižší průměrnou mutační zátěž (cca 2000 somatických mutací), ale mají vyšší frekvenci řídících mutací – např. mutace v *U1* (gen zapojený do dráhy „splicing“ a metabolismu RNA), *NOTCH1* (viz výše) a *POT1* (gen zapojený do dráhy opravy poškození DNA) jsou primárně pozorovány v této skupině CLL/SLL. • **CLL/SLL s mutovaným IGHV** – tyto klinicky méně agresivní nádory mají vyšší průměrnou mutační zátěž (cca 3000 somatických mutací), ale nižší frekvenci řídících mutací - mutace v *MYD88* a *PAX5* (oba geny jsou zapojeny do dráhy BCR (viz Přílohu č. 2) a v Toll-like receptoru jsou převážně pozorovány v této skupině CLL/SLL.²⁰ **CAVE! Zhruba ve 40–60 % případů aberací *TP53* je del(17p) detekována společně s mutací *TP53*, zatímco dalších 20–30 % případů nese jen jednu (tj. monoalelická forma) nebo dvě mutace (tj. bialelická forma) genu *TP53* bez del(17p), u zbylých 10-20 % případů aberací *TP53* je detekována jen delece 17p⁴³. Pacienti s del(17p)/mutací genu *TP53* (vyskytuje se cca u 10 % dosud neléčených pacientů, ale až u 23 - 50 % pacientů s relapsem CLL⁵⁸) jsou považováni za pacienty s velmi vysoce rizikovým onemocněním CLL, mají obecně horší odpověď na chemoimunoterapii a mají tendenci vykazovat výraznou rezistenci vůči genotoxickým chemoterapiím, kterou nelze překonat přidáním protilátek anti-CD20^{11,41}(viz Přílohu č. 15)!**

Genetické studie odhalily **několik hlavních buněčných signálních drah, které se mohou dále podílet na vzniku a/nebo vývoji CLL/SLL** - cesty, které jsou klíčové pro pochopení biologie z klinického hlediska, zahrnují: (1) signalizaci B buněčného receptoru (tzv. „BCR“ - viz Přílohu č. 2) na antigenu nezávislé, (2) upregulaci antiapoptotického faktoru B buněčného leukémie/lymfomu 2 (tzv. „BCL2“ – viz také výše pozn. 23) a (3) zhoršení odpovědi na poškození DNA - nejčastěji se jedná o: ztracený nebo mutovaný gen *TP53* (viz níže pozn. 36) a ztracený gen *ATM* (viz výše text v této poznámce).²⁰

34. U variabilního procenta pacientů s CLL/SLL (viz výše pozn. 21), a obvykle také jako terminální příhoda, se toto onemocnění transformuje do jiného lymfoproliferativního onemocnění. Ve srovnání s běžnou populací mají pacienti s CLL/SLL obecně 2x – 5x vyšší riziko vzniku druhé lymfoidní malignity. Přibližně v 80 % případů jsou transformované buňky klonálně příbuzné původním buňkám CLL/SLL, zatímco ve zbývajících 20 % se zdá, že jsou odvozeny z tzv. samostatné buňky původu (tzn. jsou klonálně nepříbuzné). **Mezi nejčastěji hlášené typy histologické transformace CLL/SLL patří:** • **agresivní nebo vysoce agresivní lymfom – u 3 až 7 % (transformace onemocnění CLL do agresivnějšího onemocnění se obecně nazývá jako tzv. Richterova transformace),** • **prolymfocytární leukémie (tzv. „PLL“) – u 2 %,** • **Hodgkinův lymfom – u 0,5 až 2 %,** • **mnohočetný myelom – u 0,1 %.** **Samotná Richterova transformace je často ohlašována náhlým klinickým zhoršením pacienta,** charakterizovaným zvyšující se lymfadenopatií, splenomegalií, zhoršujícími se příznaky "B" (tj. horečka, noční pocení, úbytek hmotnosti), rychle progredující klinickým průběhem a zvýšenou hladinou laktátdehydrogenázy.²⁰

Richterova transformace je tedy diagnostikována u jedinců s CLL/SLL, která přechází v malignitu mikroskopické histopatologie typu difuzního velkobuněčného B-lymfomu (tzv. DLBCL) nebo méně často typu Hodgkinova lymfomu (tzv. HL). Richterova transformace se vyvine asi u 1–10 % pacientů s CLL/SLL, a to rychlostí 0,5–1 % za rok. V dřívějších studiích bylo hlášeno, že transformované onemocnění je mnohem agresivnější než původní CLL/SLL s celkovou mediánovou dobou přežití mezi 1,1 - 16,3 měsícem, novější terapeutické režimy ale již zlepšují jeho prognózu. **Historie názvu:** V roce 1928 Maurice Richter oznámil, že u pacienta s CLL se vyvinul agresivní generalizovaný otok lymfatických uzlin, jater a sleziny v důsledku jejich infiltrace rychle rostoucími "buňkami podobnými sarkomu". pacient na toto onemocnění zemřel 22 dní po svém projevu. Dr. Richter nazval tuto poruchu tzv. "generalizovaným sarkomem z retikulárních buněk", v roce 1964 Lortholary et al. popsali výskyt DLBCL u pacientů s CLL a pojmenovali pak tento stav jako Richterova transformace.³⁵

35. Wikipedia. Richter's transformation. Dle: https://en.wikipedia.org/wiki/Richter%27s_transformation z 19.2.2024
36. Odpověď na poškození DNA je u CLL (viz výše pozn. 21) narušena **ztrátou genu (tzv. „delecí“ na krátkém raménku chromosomu 17 – značeno jako „17p“) nebo mutací tohoto genu *TP53*** (viz také výše pozn. 33). Normální gen *TP53* (tj. gen tzv. "divokého typu") produkuje protein vázající DNA, který působí jako transkripční aktivátor genů inhibujících růst. Divoký typ *TP53* může být zvláště důležitý, když jsou buňky ve stresu. **Za normálních okolností totiž buňky zastavují svůj růst v reakci na látky poškozující DNA a další stresory (např. hypoxie), a to prostřednictvím indukce/aktivace p53 (protein kódovaný genem *TP53*). Jakmile je p53 aktivován, vyvolává řadu reakcí omezujících růst buňky (viz Přílohu č. 27), a to: (1) zastavením buněčného cyklu (za účelem usnadnění opravy DNA), (2) apoptózou (viz podrobněji výše pozn. 23), (3) stárnutím buňky a (4) diferenciací.**²⁰

Protein p53 vyvolává tyto odpovědi převážně změnou exprese dalších cílových genů – zejména proteinů BH3⁸⁰ (viz výše pozn. 23). CLL/SLL buňky s mutovaným nebo deletovaným *TP53* tento mechanismus zástavy růstu postrádají²⁰.

37. Kipps TJ, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews/Disease Primers* 2017 (3): 1-23
38. Fisher K, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019; 380: 2225-2236.
39. Rai KR, Stilgenbauer S. Overview of the treatment of chronic lymphocytic leukemia. UpToDate. Topic 4545. Version 48.0
40. Česká hematologická společnost. Červená kniha. Léčebné postupy v hematologii. Kapitola 07 – Chronická lymfocytární leukémie (verze 01-2023, aktualizováno: 23.10.2023). Staženo z: <https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii/> z 20.2.2024

41. Rai KR, Stilgenbauer S. Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. UpToDate. Topic 83749. Version 99.0
 42. Rai KR, Stilgenbauer S. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. UpToDate. Topic 4520. Version 143.0
 43. Mollstedt J, et al. Precision diagnostics in chronic lymphocytic leukemia: Past, present and future. *Front. Oncol.* 2023 (13), 1146486: 1-11 - doi: 10.3389/fonc.2023.1146486
 44. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. *Nature Reviews/Clinical Oncology* 2019 (16), November: 684-701
 45. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment — from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nature Reviews/Clinical Oncology* 2018 (15), August: 510-527
 46. Mukkamalla SKR, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. [Updated 2023 Mar 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Staženo z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/> dne 20.2.2024
 47. Karr, M.; Roeker, L. A History of Targeted Therapy Development and Progress in Novel–Novel Combinations for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Cancers* 2023, 15, 1018 - doi.org/10.3390/cancers15041018
 48. Shah HR, Stephens DM. Is there a role for anti- CD20 antibodies in CLL? *Hematology* 2021: 68-75
 49. Rizzuto A, et al. Molecular-Biology-Driven Frontline Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 (24), 9930: 1-13 - doi.org/10.3390/ijms24129930
 50. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2024 – November 3, 2023
 51. **Komplikace spojené s onemocněním CLL (viz výše pozn. 21):** Pacienti často mívají komplikace spojené s dysfunkcí imunitního systému (tj. imunodeficiencí) vyplývající ze samotného onemocnění CLL, také vznikající následkem autoimunitních procesů, navíc může být porucha imunitních odpovědí způsobena i samotnou léčbou CLL – nejčastěji se jedná o infekce, anémie a trombocytopenie. **Prevence a léčba infekcí** – přístup k profylaxi závisí na plánovaném druhu léčby CLL (používá se tyto typy: vakcinace, i.v. imunoglobuliny, profylakticky podávané antimikrobiální látky a myeloidní růstové faktory). **Anémie** může být způsobena: hypersplenismem, infiltrací kostní dřeně, ztrátou krve z GI traktu, útlumem kostní dřeně navozené chemoterapií, autoimunitní hemolýzou, a aplázií erytrocytů – léčba anémie je vedena dle vyvolávající příčiny. **Trombocytopenie** může být způsobena: rozsáhlou nádorovou zátěží, autoimunitní destrukcí trombocytů a hypersplenismem – léčba je také vedena dle vyvolávající příčiny. **Syndrom z rozpadu nádoru (tzv. „tumor lysis syndrome – TLS“)** je vzácná, ale život ohrožující komplikace provázená hyperfosfatémií, hypokalémií, hyperkalémií a renální insuficiencí. Použití venetoklaxu (viz výše pozn. 23) bylo v časných klinických studiích spojení s rozvojem TLS, proto je nutné dodržet dávkovací schéma podle doporučení pro venetoklax, dle kterých je první dávka 20 mg a postupně se dávka postupně zvyšuje v týdenních intervalech na 50, 100, 200 až na cílových 400 mg denně - během tohoto období je nutné pečlivé monitorování biochemických parametrů zaměřených na známky TLS a vyšetřování krevního obrazu. Před zahájením léčby venetoklaxem by měl být nemocný masivně hydratován, měl by být podán allopurinol, případně rasburikáza). Doporučeno je zahájení léčby venetoklaxem za hospitalizace, zejména u nemocných s vysokou nádorovou náloží. **Sekundární malignity** – pacienti s CLL/SLL mají zvýšené riziko rozvoje (2-5x) dalších hematologických malignit a solidních nádorů. Časté jsou zejména kožní nádory, dále karcinom prostaty, plicní a kolorektální karcinom. Proto je vhodné myslet u těchto nemocných ve spolupráci s praktickým lékařem na pravidelný onkologický screening: 1) vyšetření stolice na okultní krvácení, 2) kontroly PSA u mužů, 3) gynekologické vyšetření a mamografie u žen a 4) dermatologické vyšetření.^{40,52}
 52. Rai KR, Stilgenbauer S. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia. UpToDate. Topic 4504. Version 40.0
 53. Bylo prokázáno, že **jen velmi malý počet mutací ovlivňujících gen BCL2 (viz výše pozn. 23) propůjčuje rezistenci k venetoklaxu**, a to buď snížením nebo inhibicí vazebné afinity inhibitoru s malou molekulou k antiapoptotickému proteinu BCL-2 (viz výše pozn. 23). Substituce glycinu za valin v poloze G101 (tzv. „G101V“) byla poprvé popsána Blombery et al. u 7 pacientů vykazujících progresivní onemocnění během léčby venetoklaxem. **Mutace genu BCL2 G101V snižuje buněčnou odpověď na venetoklax in vitro prostřednictvím modulační BH3 vazebné domény u BCL-2 a je spojena s klinickou rezistencí až u 50 % pacientů**, u kterých dochází k relapsu nebo progresi onemocnění. Během několika posledních let bylo u pacientů s CLL pozorováno několik dalších mutací BCL2, např. D103Y přímo narušující tzv. „kapsu“ P4 vazující BH3.⁵⁴
 54. Kotmayer L, et al. Landscape of BCL2 Resistance Mutations in a Real-World Cohort of Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Venetoclax. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 5802 - doi.org/10.3390/ijms24065802
 55. Dosud bylo nejvíce informací **o mutacích souvisejících s rezistencí popsáno u pacientů léčených BTKi (viz výše pozn. 4) ibrutinibem. Nejběžnější mutace BTK genu (C481S – viz níže Přílohu č. 7) byla nalezena v pozici vazebného místa pro ibrutinib, čímž se snižuje afinita ibrutinibu k BTK (viz výše pozn. 5). Byly odhaleny také další varianty v genu BTK, jako jsou C481R, C481F a C481Y, stejně jako méně časté varianty na jiných pozicích genu (R28S, G164D, T316A, T474I/S, R490H, Q516K, L528W a V537I), mutace mimo kinázovou doménu jsou však vzácné** - viz níže Přílohu č. 7. Funkční charakterizace těchto mutací ukázala, že zvýšení dávky ibrutinibu není dostatečné k překonání účinku mutací C481S/R/F/Y. **Mutace BTK se obvykle vyvinou mezi 2. a 4. rokem léčby ibrutinibem (medián 34,3 měsíce).**⁵⁶
- Mutace zesílení funkce (tzv. „gain of function“) u genu PLCG2 jsou 2. nejčastější mutací zjištěnou u pacientů s CLL, u kterých selhala léčba ibrutinibem. PLCG2 je gen kódující fosfolipázu Cy2 (tzv. PLCy2), protein vyskytující se bezprostředně**

downstream od BTK – viz podrobněji Přílohy č. 2 a 5. Mutace *PLCG2* mají většinou aktivační účinek vedoucí ke kontinuální BCR signalizaci nezávisle na aktivaci BTK (viz výše pozn. 5). Tzv. „hotspoty“ u mutací *PLCG2* se nacházejí v několika doménách genu a často se vyskytují společně s hotspotovými mutacemi *BTK* genu. Kromě toho se různé *PLCG2* mutace obvykle nacházejí ve více subklonech s nízkou alelickou zátěží. Přesný příspěvek *PLCG2* ke klinické rezistenci pacientů s CLL však není zcela objasněn. Podobně jako mutace *BTK* se také mutace *PLCG2* obvykle vyskytují mezi 2. a 4. rokem na ibrutinibu (medián 35,1 měsíce). **Ačkoli jsou mutace v genech *BTK* a *PLCG2* detekovány u 80 % pacientů s CLL, u kterých selhal ibrutinib, u 20 % pacientů zůstávají mutace spojené s rezistencí na ibrutinib neznámé** – tyto údaje dále podporují přítomnost alternativních mechanismů lékové rezistence jiných než mutace *BTK/PLCG2* u určité podskupiny pacientů, kteří jsou stále zkoumáni (bylo popsáno několik kandidátních lokusů/mutací, které mohou přispívat k rezistenci – např.: mutace *del(8p)* a *SF3B1*, *PCLO*, *EP300*, *MLL2* a *EIF2A*).⁵⁶

56. Sedlarikova L, et al. Resistance-Associated Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Treated With Novel Agents. *Front. Oncol.* 2020 (10), 894: 1-10 - doi: 10.3389/fonc.2020.00894
57. **V ČR je idelalisib v kombinaci s rituximabem hrazen jen** v terapii dospělých pacientů o stavu výkonnosti ECOG 0-2 s relabující nebo refrakterní chronickou lymfatickou leukémií předléčených alespoň jednou linií chemo(imuno)terapie, u kterých došlo k časné progresi/časnému relapsu onemocnění (tj. do 24 měsíců od ukončení předchozí terapie) a u kterých není vhodná další léčba cytotoxickou chemo(imuno)terapií, a to s ohledem na nepříznivou cytogenetiku onemocnění (delece p17/ mutace TP53) nebo na celkový zdravotní stav pacienta (komorbidita, vysoký věk) - léčba idelalisibem je hrazena do progresu onemocnění (tj. i po vyčerpání 8 předepsaných cyklů rituximabu) nebo projevů nepřijatelné toxicity.² **Idelalisib je orální inhibitor phosphoinositid 3-kinasy (tzv. PI3K – viz podrobněji Přílohy č. 2 a 5), jeho používání je limitováno toxicitou** (zejména možné riziko až fatální hepatotoxicity, kolitidy, intestinální perforace a pneumonitidy)⁴². NCCN guideline⁵⁰ jej doporučuje (jen s kategorií doporučení 2A) u pacientů s relabující či refrakterní CLL (viz výše odstavce „Postavení léčiva v ...“) až po léčbě předchozím BTKi (viz výše pozn. 4) i režimu s venetoklaxem (viz výše pozn. 23). Během léčby idelalisibem se doporučuje také pravidelná monitorace event. aktivace cytomegaloviru (PCR testování) a profylaktické podávání antimikrobiálních látek (např. sulfametoxazol/trimetoprim) proti pneumonii způsobené *Pneumocystis jirovecii*⁵⁸.
58. Shadman M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *JAMA* 2023 (11), 329: 918-932
59. Wikipedia. Bcl-2. Dle: <https://en.wikipedia.org/wiki/Bcl-2> ze dne 27.2.2024
60. Woyach JA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379: 2517-2528
61. Sharman JP, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1278–1291
62. Tam CS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1031–1043
63. Al-Sawaf O, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Communications* 2023 (14), 2147: 1-12
64. Brown JR, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2023 ;388: 319-332.
65. Byrd JC, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021 (39), 31: 3441-3452
66. Kater AP, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 2020 (38), 34:4042-4054
67. Seymour JF, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 1107-1120.
68. Sharman JP, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* (2022) 36:1171–1175
69. Al-Sawaf O, et al. The Impact of Fitness and Dose Intensity on Safety and Efficacy Outcomes after Venetoclax-Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Abstract 642. *Blood* (2023) 142 (Supplement 1): 4639.
70. Woyach JA, et al. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. Oral abstract 642 on 63rd ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood* 138 (2021) 639–642
71. **Dle SPC LP VENCLYXTO (viz zdroj pod pozn. 2) mohou pacienti s CrCl < 80 ml/min vyžadovat intenzivnější profylaxi a monitorování kvůli snížení rizika TLS (viz výše pozn. 51) při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky, venetoklax se má pac. s CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min podávat jen v případě, že přínos převáží riziko, a pac. je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS (viz výše pozn. 51). U pacientů s CLL je současné použití venetoklaxu se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky kontraindikováno!**

72. Munir T, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94:1353–1363.
73. Byrd JC, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.
74. Woyach JA, et al. Long-term Follow-up from A041202 Shows Continued Efficacy of Ibrutinib Regimens for Older Adults with CLL. *Blood*. 2024 Jan 12 - dostupný jen abstrakt na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38215395/>
75. Odhady četností pacientů užívajících daný LP u R/R CLL dle hodnot PFS ve studiích (viz Přílohu č. 22) a ukončení léčby pro nežádoucí účinky (viz výše odstavec: „Výsledky CEA“): **PFS: stejný předpoklad pro všechny BTKi:** 1. rok - 85% (79% pro aberaci TP53), 2. rok – 69% (60% pro aberaci TP53), 3. rok – 52% (43% pro aberaci TP53), 4. rok – 39% (26% pro aberaci TP53), **pro venetoklax s rituximabem:** 1. rok - 92% (78% pro aberaci TP53), 2. rok – 85% (65% pro aberaci TP53), 3. rok – 70% (42% pro aberaci TP53), 4. rok – 57% (28% pro aberaci TP53), **ukončení léčby pro nežádoucí účinky: stejný předpoklad pro akalabrutinib a zanubrutinib:** 7% pacientů za 1./2.rok, 3% pacientů za 3./4. rok, **předpoklad pro ibrutinib (viz také Přílohu č. 18):** 11% pacientů za 1./2.rok, 5% pacientů za 3./4. rok, **pro venetoklax s rituximabem:** 10% pacientů za 1. rok, 6% pacientů za 2. rok.
76. CADTH Reimbursement Review. Zanubrutinib (Brukinsa). *Canadian Journal of Health Technologies*. November 2023 (3), 11: 1-210.
77. CADTH Reimbursement Recommendation. Zanubrutinib (Brukinsa). *Canadian Journal of Health Technologies*. September 2023 (3), 9: 1-27.
78. Podmínky úhrady LP BRUKINSA v Kanadě jsou mírně „širší“: „LP BRUKINSA by měl být hrazen pouze u dospělých pacientů s dosud neléčenou CLL, pro které je léčba režimem založeným na fludarabinu nevhodná, nebo pacientů s relabující/refrakterní CLL, kteří podstoupili alespoň 1 předchozí systémovou léčbu - pacienti by měli být v relativně dobrém zdravotním stavu (tj. mít dobrý výkonnostní stav) – u pacientů, u kterých došlo k progresi při léčbě BTKi nebo u pacientů s prolymfocytární leukémií nebo Richterovou transformací, by neměl být LP hrazen“⁷⁷. Podmínky úhrady LP BRUKINSA v Anglii jsou také mírně „širší“: „LP BRUKINSA se doporučuje jako možnost léčby CLL u dospělých, pouze v případě, že CLL je: (1) dosud neléčená a *je přítomná delece 17p nebo mutace nádorového proteinu 53 (TP53), nebo * není přítomná delece 17p nebo mutace TP53 a režim fludarabin plus cyklofosfamid a rituximab (FCR) nebo bendamustin plus rituximab (BR) jsou nevhodné, nebo (2) recidivující nebo refrakterní“⁷⁹.
79. Dle: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta931/chapter/1-Recommendations> ze den 4.3.2024
80. Aubrey BH, et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death and Differentiation* (2018) 25, 104–113

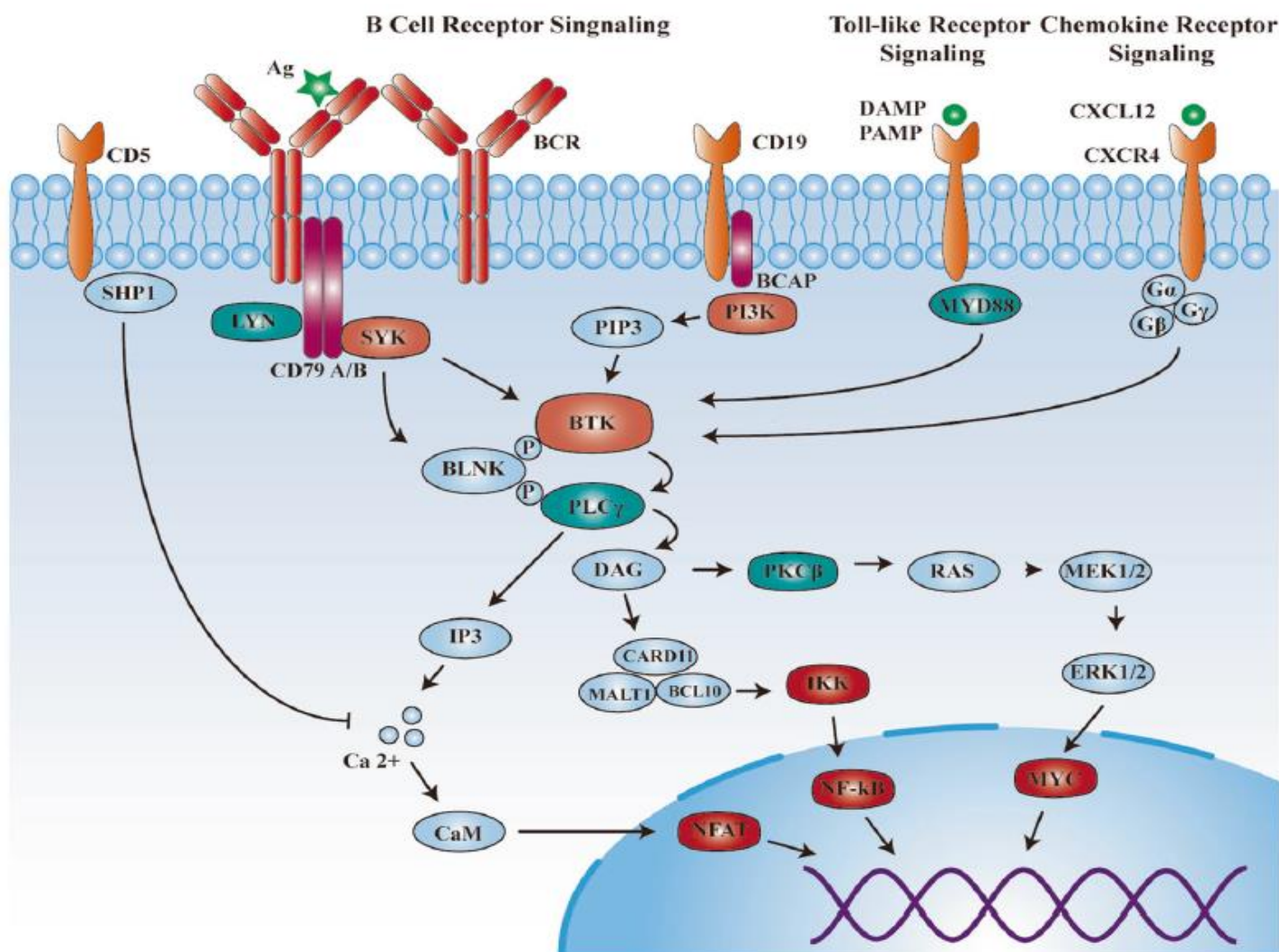
Přílohy:

Příloha č. 1: doporučení pro úpravu dávky LP BRUKINSA při výskytu nežádoucích účinků 3., a vyššího stupně nebo při užívání inhibitorů nebo induktorů CYP3A – dle SPC léčivého přípravku, viz pozn. 2

Nežádoucí účinek	Výskyt nežádoucího účinku	Úprava dávky (Počáteční dávka: 320 mg jednou denně nebo 160 mg dvakrát denně)
Nehematologické toxicity ≥ 3 . stupně Febrilní neutropenie 3. stupně Trombocytopenie 3. stupně s významným krvácením Neutropenie 4. stupně (trvajících > 10 po sobě následujících dnů) Trombocytopenie 4. stupně (trvajících > 10 po sobě následujících dnů)	První	Přerušete podávání přípravku BRUKINSA. Jakmile toxicita odezní na ≤ 1 . stupeň nebo na výchozí stupeň: Začněte znovu podávat přípravek v dávce 320 mg jednou denně nebo 160 mg dvakrát denně.
	Druhý	Přerušete podávání přípravku BRUKINSA. Jakmile toxicita odezní na ≤ 1 . stupeň nebo na výchozí stupeň: Začněte znovu podávat přípravek v dávce 160 mg jednou denně nebo 80 mg dvakrát denně.
	Třetí	Přerušete podávání přípravku BRUKINSA. Jakmile toxicita odezní na ≤ 1 . stupeň nebo na výchozí stupeň: Začněte znovu podávat přípravek v dávce 80 mg jednou denně.
	Čtvrtý	Ukončete podávání přípravku BRUKINSA.

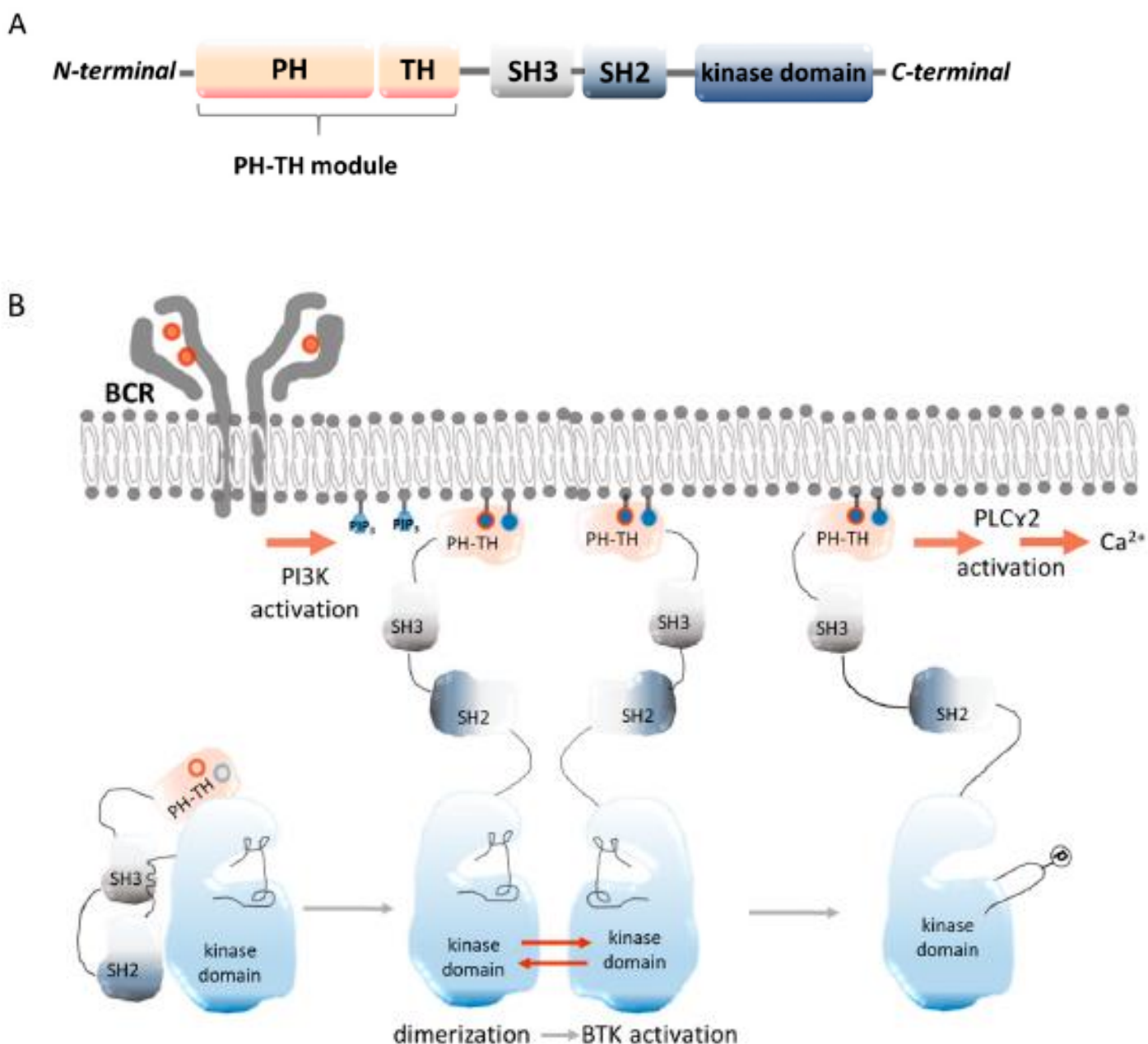
CYP3A	Souběžně podávaný lék	Doporučená dávka
Inhibice	Silný inhibitor CYP3A (např. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg jednou denně
	Středně silný inhibitor CYP3A (např. erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitová šťáva, sevilské pomeranče)	80 mg dvakrát denně
Indukce	Silný induktor CYP3A (např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná) Středně silný induktor CYP3A (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin)	Nepoužívejte k souběžné léčbě s těmito přípravky; zvažte alternativní látky se slabší indukcí CYP3A

Příloha č. 2: znázornění role Brutonovy tyrozinkinázy (dále jen „BTK“ – viz výše pozn. 5, níže Přílohy č. 3 a č. 5) v intracelulárním přenosu signálů – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 6, 7 a 8. (Popis: Receptor B-lymfocytů (dále jen „BCR“) je transmembránový signální komplex exprimovaný na povrchu B-buněk, složený z imunoglobulinových těžkých (dále jen „IGH“) a lehkých (dále jen „IGL“) řetězců (tzv. antigen rozpoznávací jednotka), koreceptorových proteinů Igα CD79A, Igβ CD79B a CD19 (tzv. signální jednotka). BCR je exprimován na většině B lymfocytů včetně normálních a maligních B lymfocytů a podílí se na růstu, diferenciaci a funkci B lymfocytů. BTK reguluje několik procesů ve vývoji a aktivaci B-buněk, zejména tzv. pre-BCR kontrolní bod“ prostřednictvím regulace citlivosti na IL-7, aktivace přeuspořádání genu pro λ-lehký řetězec a diferenciaci na paměťové nebo plazmatické buňky (viz výše Přílohu č. 1). **Signální kaskáda závislá na BTK po stimulaci BCR zahrnuje sérii enzymatických aktivací, které nakonec vedou ke změně expresi genů, které regulují diferenciaci B-buněk, proliferaci, opravu DNA, přežití, remodelaci cytoskeletu a migraci.** Po počáteční stimulaci BCR (a to rozpoznáním antigenu) je BTK aktivován tyrosin proteinkinázami LYN (tzv. „Lck/Yes nová kináza“) a SYK (tzv. „slezinná tyrosinkináza“), následuje pak aktivace 1-fosfatidylinositol-4,5-bisfosátfosfodiesterázy gama-2 (tzv. „PLC-γ2“) a fosforylace s následnou plnou aktivací BTK. Aktivovaný SYK podporuje B-buněčný linkerový protein (tzv. „BLNK“) k získávání a fosforylaci downstream efektorů BTK a PLCγ2 a může také fosforylovat tyrosinové zbytky v cytoplazmatické konci CD19, což může aktivovat PI3K. Navíc cytoplazmatický adaptér B-buněk pro PI3K (tzv. „BCAP“) může také získávat tzv. PI3K. PI3K generuje zásadního posla pro aktivaci downstream drah, nazvaný PIP3, který se často váže s PH doménou BTK (viz Přílohu č. 3) a umožňuje SYK a LYN aktivovat BTK plnou transfosforylací místa Y551 (viz Přílohu č. 7). **Aktivace PLC-γ2 a BTK vede k řadě následných efektů, které regulují aktivaci: NFκβ** (tzv. jaderný faktor „zesilující“ κ- lehký řetězec aktivovaných B lymfocytů), nukleárního faktoru aktivovaných T lymfocytů (tzv. „NFAT“), a dráhy extracelulárních signálů regulovaných kináz (tzv. „ERK“). **BTK také aktivuje AKT** (také známou jako proteinkináza B), další proteinkinázu důležitou pro signalizaci přežití prostřednictvím aktivace fosfoinositid 3-kinázy/fosfatidylinositol (3,4,5)-trisfosfátu (tzv. „PI3K/PIP3“). Inositol 1,4,5-trifosfát (tzv. „IP3“) aktivuje vápníkové kanály, což umožňuje NFAT vstoupit do jádra, a diacylglycerol (tzv. „DAG“) aktivuje proteinkinázu C (tzv. „PKC“), která stimuluje NFκB. NFAT a NFκB jsou důležité pro přežití, proliferaci B-buněk, produkci chemokinů a cytokinů. Kromě toho mohou tyrozinkinázy rodiny Tec (tj. i BTK – viz výše pozn. 5 a níže Přílohu č. 6) aktivovat C-X-C chemokinový receptor typu 4 (CXCR4), který ovlivňuje růst nádoru, přežití a migraci. **Inhibice BTK zase potlačuje signalizaci BCR a způsobuje apoptózu snížením proteinu antiapoptotického B-buněčného lymfomu 2 (tzv. „BCL-2“), B-buněčného lymfomu extra velkého proteinu (tzv. „BCL-XL“) a proteinu myeloidní buněčné leukémie 1 (tzv. „Mcl-1“).** Kromě své role v BCR signalizaci bylo prokázáno, že BTK se také podílí na přenosu signálů z široké škály receptorů, např. Toll-like receptorů (tzv. „TLR“, tj. na antigenu nezávislá dráha) v B-buňkách (většina TLR přijímá tzv. MYD88 v reakci na bakteriální lipopolysacharid jako TLR ligand), Fc-gama receptorů (tzv. „FCγR“) nebo Toll-podobné receptory (TLR) v makrofázích nebo plasmacytoidních dendritických buňkách (pDC), žírných buňkách a bazofilech. Kromě toho je BTK nezbytný pro syntézu prozánětlivých cytokinů, jako je tumor nekrotizující faktor („TNFα“) a interleukin-1 („IL-1β“), jakož i pro proces degranulace a uvolňování histaminu. V nepřítomnosti BTK vstupují B-lymf. do časně G1 fáze, ale nedokážou vstoupit do S fáze bun. cyklu. Buněčný cyklus je zneschopněn kvůli nedostatku exprese cyklinu D2.)



Příloha č. 3: znázornění struktury Brutonovy tyrozinkinázy (dále jen „BTK“ – viz výše pozn. 5, viz také výše Přílohu č. 2) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 7,8

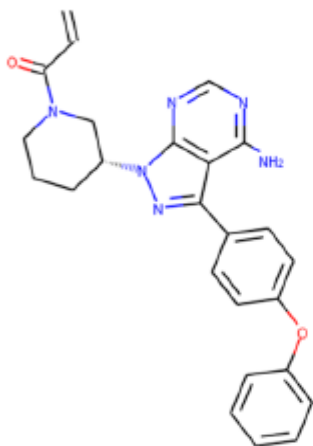
(Popis: **Obrázek A**): BTK je nerekceptorová tyrosinkináza (BTK se skládá z 659 aminokyselin, obsahuje 5 domén), která patří do rodiny kináz Tec (tzv. „Tec family kinases -TFK“, viz výše pozn. 5 a níže Přílohu č. 6), které se vyznačují: zahrnutím N-terminální pleckstrinové homologní domény (tzv. „PH doména“), TEC-homologické domény bohaté na prolin (tzv. TH doména“), domény SRC-homologie 3 (tzv. „SH3 doména“), 2 (tzv. „SH2 doména“) a C-terminální tyrosinkinázové domény. **Obrázek B**): PH - doména má schopnost vázat fosfolipidy, což umožňuje rekrutování BTK z cytosolu na plazmatickou membránu. TH – doména je nutná pro stabilitu BTK. Domény SH3, SH2 (tzv. Src domény) jsou důležité v interakcích protein–protein. SH2 je doména vázající fosfoaminokyselinu, která specificky rozpoznává fosfotyrosinové zbytky. Kinázová doména je katalytická doména proteinu. **Aktivace BTK v dráze B-buněčného receptoru (tzv. „BCR“ – viz podrobněji výše Přílohu č. 2)**: Když se SH3 doména BTK naváže na SH2-kinázový linker, uzamkne kinázovou doménu do neaktivní konformace, což má za následek kompaktní a autoinhibovaný modul BTK podobný Src. Jak sestavená konformace modulu podobného Src BTK, tak neaktivní konformace kinázové domény jsou stabilizovány modulem PH-TH. V dalším kroku se modul PH-TH naváže na dva PIP3 lipidy, čímž se spouští dimerizace modulu BTK PH-TH na membráně, to následně aktivuje BTK tzv. trans-autofosforylací. Místo katalytické kinázové domény Y551 (viz Přílohu č. 7) může být fosforylováno buď LYN proto-onkogenem (LYN) nebo slezinnou tyrosinkinázou (SYK) a výsledkem je autofosforylace polohy Y233 (viz Přílohu č. 7) domény SH3 – viz výše Přílohu č. 2. Aktivace BTK je zahájena asociací buněčné membrány a fosforylací Y551 v kinázové doméně, buď kinázou rodiny SRC nebo slezinnou tyrosin kinázou (SYK), to podporuje katalytickou aktivitu BTK a vede k její autofosforylaci v poloze Y223 v doméně SH3. Doména SH3 buď není pro funkci BTK klíčová, nebo má regulační roli, funkční význam autofosforylace SH3 Y223 zůstává nejasný, protože se nezdá, že by fosforylace Y223 ovlivnila aktivitu BTK.19)



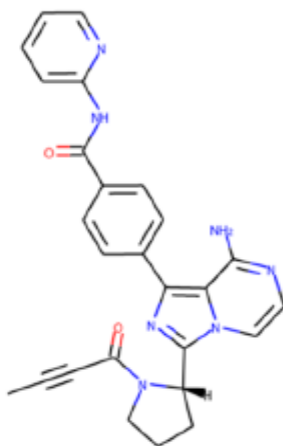
Příloha č. 4: přehled kovalentních BTK inhibitorů (viz výše pozn. 4) použitelných u chronické lymfocytární leukémie (tzv. „MCL“ - viz výše pozn. 21) – upraveno dle zdrojů uvedených výše pod pozn. 7, 9 a 11.

(Zkratky: BLK – B lymfocytární kináza, BMX – kináza kostní dřeně na chromozomu X (viz Přílohu č. 6), BRK – kináza nádoru prsu, EGFR – receptor epidermálního růstového faktoru, HER – humánní epidermální receptor, ITK – IL2 indukovatelná kináza T-lymfocytů (viz Přílohu č. 6), JAK3 – Janusova kináza 3, RLK - „klidová“ lymfocytární kináza (viz Přílohu č. 6), TEC - tyrosinkinázou exprimovaná v hepatocelulárním karcinomu (viz Přílohu č. 6). Autorem této FE analýzy byl červeně zvýrazněn hodnocený LP BRUKINSA se zanubrutinibem.)

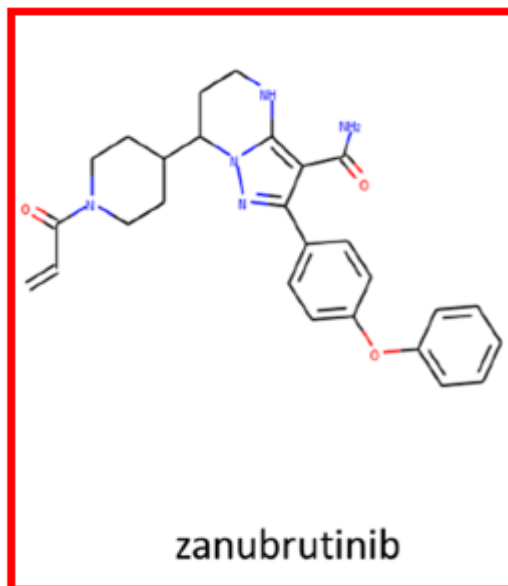
	Ibrutinib	Acalabrutinib	Zanubrutinib
BTK binding	Covalent C481	Covalent C481	Covalent C481
Half-life	6 hours	1 hour	4 hours
BTK Y223 autophosphorylation	Inhibited	Inhibited	Inhibited
BTK Y551 phosphorylation	No effect	No effect	No effect
BTK C481S mutation	Common	Reported	Reported
Kinase-dead mutations	Uncommon and restricted to C481* (active against HCK)	Not reported to date	Reported: L528W > C481Y
T474I/T474L gatekeeper mutation	Uncommon*; active against T474I and T474L	Reported	Not reported to date
Off-target hits†	BLK BMX BRK EGFR HER2 HER4 ITK JAK3 RLK TEC	HER4	BLK BMX BRK EGFR HER4 RLK



ibrutinib



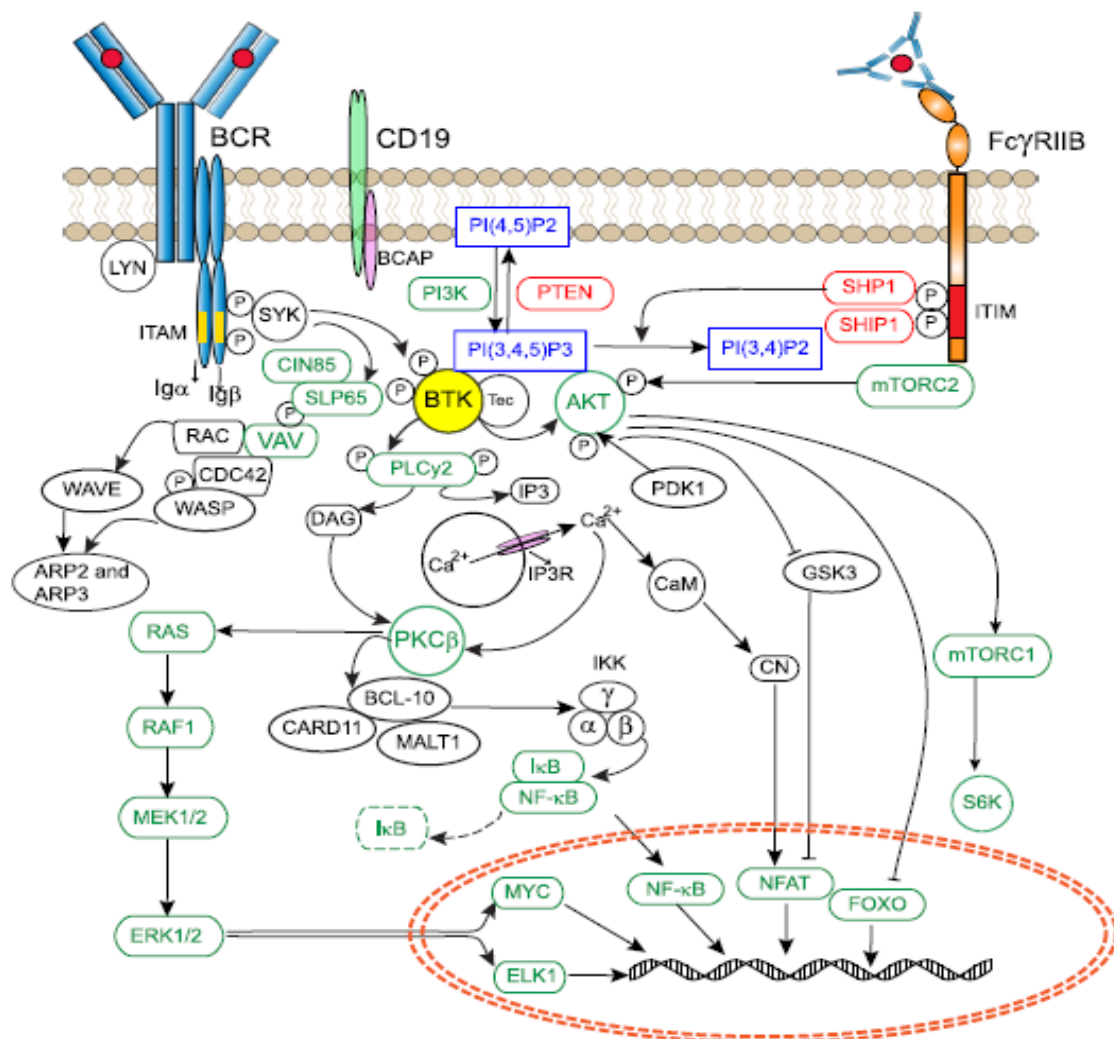
acalabrutinib



zanubrutinib

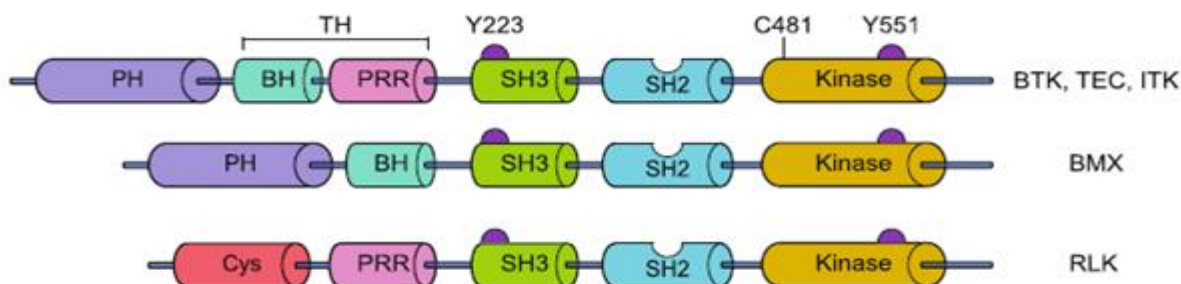
Příloha č. 5: znázornění role Brutonovy tyrozinkinázy (dále jen „BTK“ – viz výše pozn. 5, Přílohy č. 2 a č. 3) v intracelulárním přenosu signálů – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 12

(Popis: Signální kaskáda ukazuje důležité procesy směřující tzv. „downstream“ od B buněčného receptoru (tzv. „BCR“). Zapojení antigenu pomocí BCR vede k vytvoření „mikro-signalosomu“, přičemž **BTK aktivuje 4 rodiny nerekceptorových proteinových tyrosinkináz, které přenášejí klíčové signální události:** (1) fosfolipázu Cy, (2) mitogenem aktivovanou proteinkinázu (tzv. „MAPK“), (3) složky dráhy tzv. jaderného faktoru „zesilujícího“ κ -lehký řetězec aktivovaných B lymfocytů (tzv. „NF κ B“) a (4) aktivace serin/threonin kinázy AKT (tzv. „PKB“). Kromě toho jsou signální události zprostředkované BTK regulovány různými fosfatázami, které mohou být rekrutovány do buněčné membrány, po zesíťování inhibičních receptorů, např. Fc γ RIIB, který je exprimován výhradně na B buňkách a aktivuje se po vazbě imunitního komplexu.)



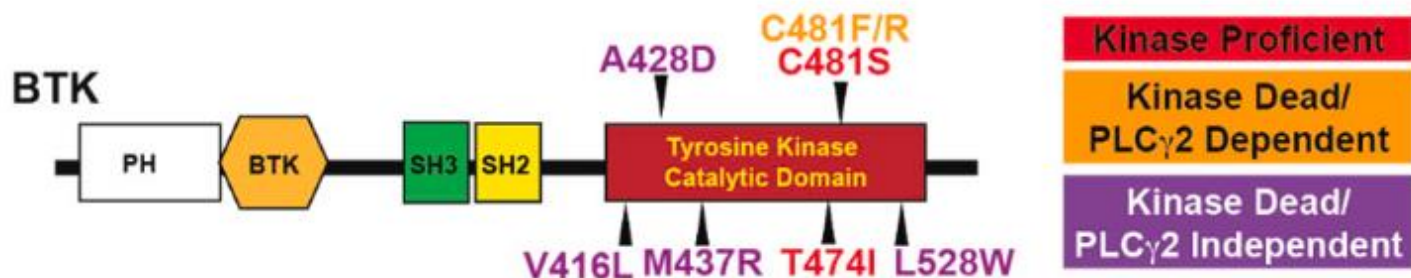
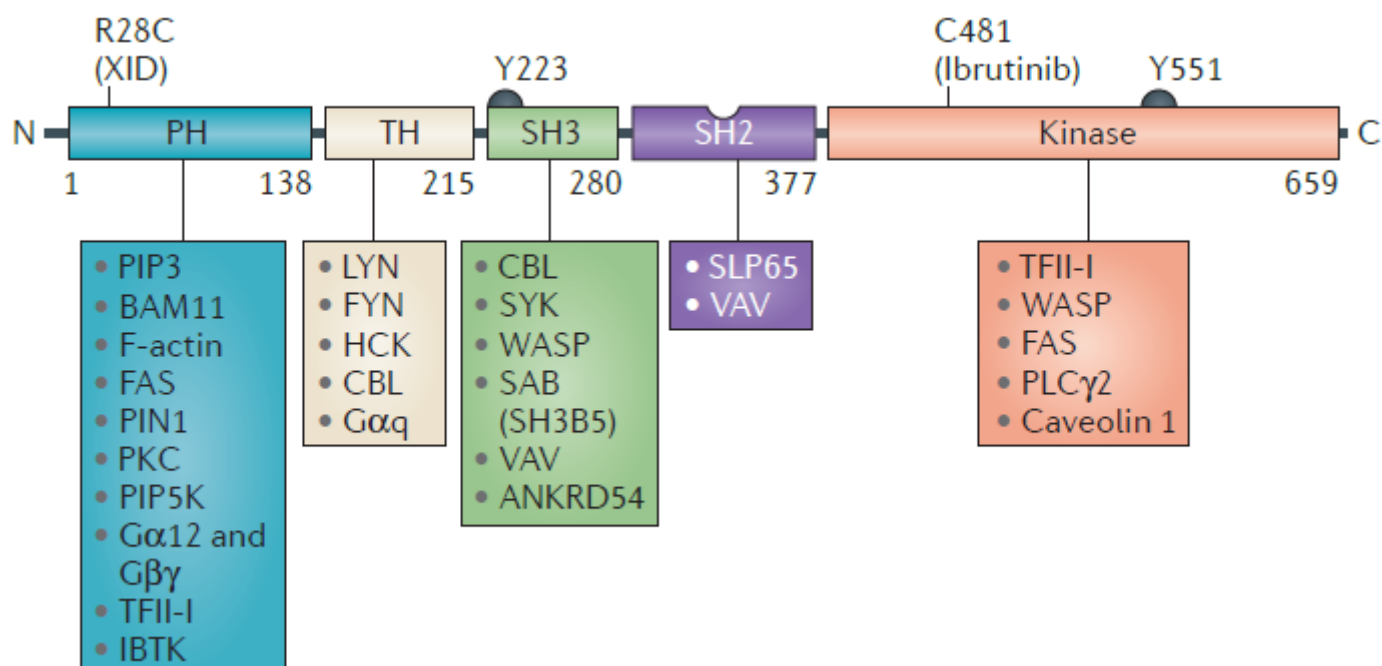
Příloha č. 6: struktura domén rodiny TEC kináz (viz výše pozn. 13 a také Přílohu č. 3) – upraveno dle zdroje pod pozn. 12

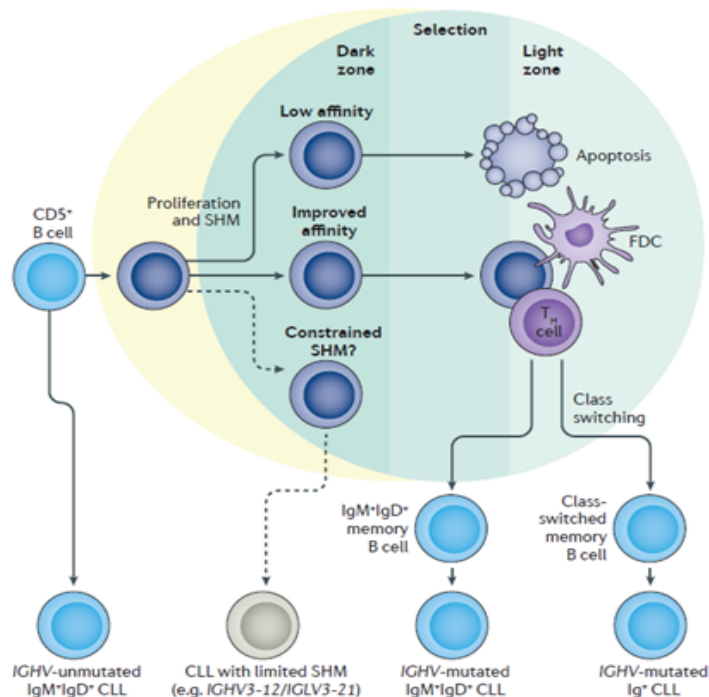
(Popis: Struktura domény BTK je podobná struktuře kináz rodiny SRC a obsahuje homologní domény SRC (domény SH) SH2 a SH3 a také katalytickou doménu. Avšak na rozdíl od kináz rodiny SRC má BTK amino-terminální pleckstrinovou homologickou doménu (PH doménu) a prolin bohatou TEC homologní doménu (TH), která obsahuje motiv zinkového prstu, který je důležitý pro optimální aktivitu a stabilitu proteinu. Kinasy rodiny SRC jsou konstitutivně asociované s membránou díky myristoylaci, zatímco BTK je cytoplazmatický a pouze přechodně se rekrutuje do membrány, to vyžaduje vazbu BTK PH domény na fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát (PIP3), který je generován PI3K. Je ukázána poloha dvou fosforylačních míst tyrosinu („Y“) a vazebné místo ibrutinibu („C481“).¹⁹⁾



Příloha č. 7: HORNÍ OBRÁZEK: struktura Brutonovy tyrozinkinázy (dále jen „BTK“ - viz výše pozn. 4, 5, a Příloha č. 6) se zapojením jednotlivých domén do interakcí se signálními molekulami (viz výše Příloha č. 5), **DOLNÍ 2 OBRÁZKY:** zobrazení různých typů mutací BTK (viz také výše pozn. 55) – upraveno dle zdrojů uvedených výše pod pozn. 18 a 19

(Popis horního obrázku: Je ukázána poloha „mutace se ztrátou funkce“ R28C, která je přítomna u myši s X-vázanou imunodeficiencí (tzv. „XID“), poloha dvou fosforylačních míst tyrosinu („Y“) a vazebné místo ibrutinibu („C481“). Pro každou doménu jsou znázorněny interagující signální molekuly. Kromě toho bylo prokázáno, že proteiny: (1) primární odpovědi myeloidní diferenciace 88 (tzv. „MYD88“), (2) kináza asociovaná s IL-1R (tzv. „IRAK“) a Toll/IL-1 receptorová (tzv. „TIR“) doména různých Toll-like receptorů (tzv. „TLR“) se také váže na BTK, ale interagující doména není známa (viz Přílohy č. 2 a 5). „Nábor“ BTK a PLC γ 2 zprostředkovaný SLP65 (viz Přílohu č. 5) dokončuje tvorbu takzvaných mikrosignalozomů, které zahrnují VAV, PI3K, BTK, SLP65 a PLC γ 2. BTK je většinou odpovědný za fosforylaci PLC γ 2 v pozicích Y753 a Y759, což je nezbytné pro lipázovou aktivitu PLC γ 2. Navíc, nezávisle na své kinázové aktivitě, může BTK získávat fosfatidylinositol-4-fosfát-5-kinázu (PIP5K), a tím stimulovat smyčku pozitivní zpětné vazby, která vytváří fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP2), který slouží jako substrát pro oba PI3K a PLC γ 2. Tento „dopředný“ mechanismus umožňuje BTK stimulovat produkci PIP3, která je nezbytná pro její vlastní aktivaci. Zkratky: ANKRD54 - ankyrinová repetitivní doména obsahující protein 54; F-aktin - filamentózní aktin; IBTK - inhibitor Brutonovy agamaglobulinemické kinázy; PH - homologie pleckstrinu; PIP3 - fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát; PIP5K - fosfatidylinositol-4-fosfát 5-kináza; PIN1 - peptidyl-prolyl *cis-trans* izomeráza s NIMA interagující 1; PKC - proteinkináza C; PLC γ 2 - fosfolipáza γ 2; SH - homologie SRC; SLP65 - leukocytový protein obsahující doménu SH2 o velikosti 65 kDa; SYK - slezinná tyrosinkináza; TH - TEC homologie; WASP - protein Wiskott-Aldrichova syndromu.)

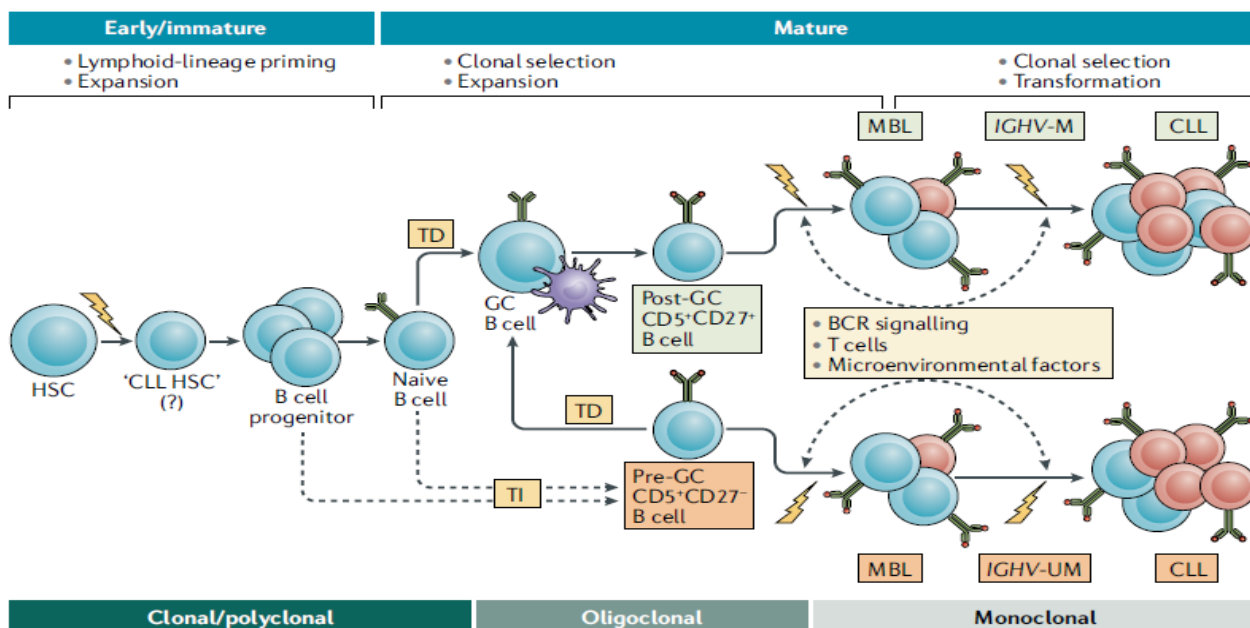




Normální naivní B buňky, které prošly úspěšnou V(D)J rekombinací a exprimují funkční B buněčné receptory, které jsou schopné vazby na antigen, interagují s CD4+ T buňkami a přidatnými buňkami, které agregují za vzniku folikulů, které se stávají zárodečnými centry (viz výše pozn. 31). Zárodečná centra mají tzv. "tmavou zónu" obsahující rychle se dělicí B buňky a tzv. "světlou zónu" obsahující B buňky smíchané s folikulárními dendritickými buňkami (tzv. "FDC"), makrofágy a pomocnými T buňkami (tzv. "T_H buňky"). B buňky vstupují do temné zóny zárodečného centra, kde dochází k rychlé proliferaci a somatické hypermutaci (tzv. "SHM") v genech kódujících imunoglobulinové variabilní oblasti těžkého řetězce (tzv. "IGHV") a lehkého řetězce (tzv. "IGLV"). Když procházejí do světlé zóny, jsou vybrány jen ty B buňky, které exprimují nejvhodnější B buněčné receptory pro vazbu antigenu, a mohou podstoupit imunoglobulinovou rekombinaci s tzv. "přepínáním" třídy. Buňky CLL, které používají nezmutovaný IGHV, zjevně pocházejí z CD5+ B lymfocytů před procesem SHM, zatímco CLL buňky, které používají mutovaný IGHV, s největší pravděpodobností pocházejí z CD5+ B lymfocytů, které prošly a diferencovaly se v germinálním centru. Některé CLL buňky mohou být odvozeny z B buněk, které také prošly imunoglobulinovou rekombinací se změnou třídy a exprimují imunoglobulinové izotypy jiné než IgM a IgD, například IgG nebo IgA. Další podskupinou je CLL s buňkami, které exprimují imunoglobulin pouze s mírnými somatickými mutacemi, jako jsou buňky CLL, které používají IGHV3-21 s ~97% homologií s zděděným genem IGHV3-21 a lehkým řetězcem imunoglobulinu kódovaným nemutovaným IGLV3-21; tyto buňky by mohly pocházet z B buňky, která měla omezený SHM, pravděpodobně kvůli omezené potřebě imunoglobulinové somatické diverzifikace a selekce. Přerušované šipky označují spekulované cesty.

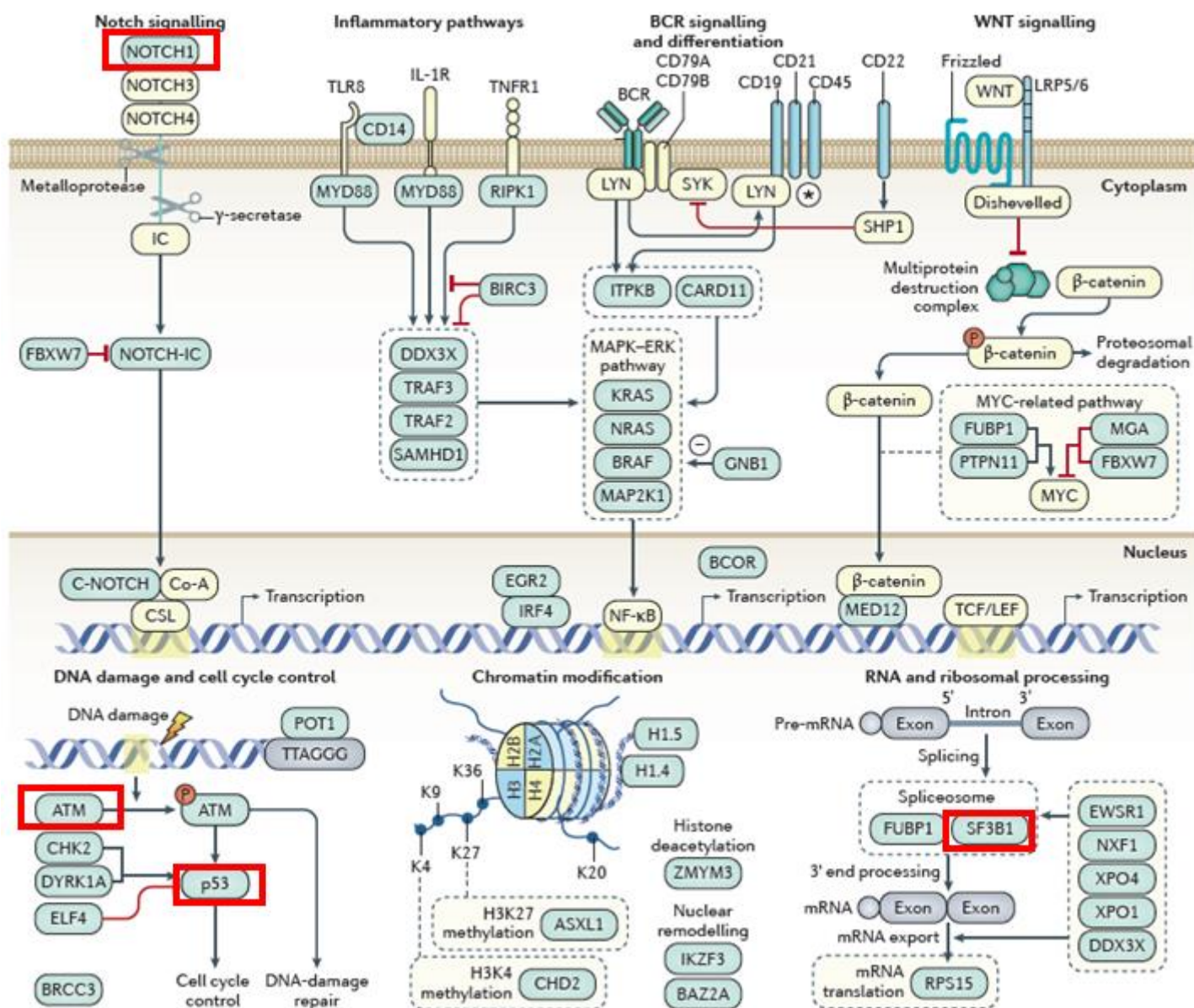
Příloha č. 9: patogeneze chronické lymfocytární leukémie/lymfomu z malých lymfocytů (dále jen „chronic lymphocytic leukemia – CLL“/„small lymphocytic lymphoma – SLL“, viz výše pozn. 21) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 44

(Popis: Vznik CLL/SLL je komplexní proces, ale zdá se, že je tvořen dvoustupňovým modelem progresu: (1) vznik monoklonální B lymfocytózy (tzv. „MBL“) jako výsledek genetických změn založených na abnormální odpovědi na antigenní stimulaci, (2) akumulace nádorových buněk a progresu do CLL/SLL (jedná se spíše o náhodný proces než kumulativní nárůst abnormalit) – symptomy onemocnění vznikají jako následek akumulace funkčně nekompetentních lymfocytů v kostní dřeni, lymfatických uzlinách a v dalších orgánech²⁰. Předpokládá se, že genetické a epigenetické události vedoucí k CLL se vyskytují v hematopoetických kmenových buňkách („HSC“), ačkoli tato hypotéza zůstává kontroverzní. Poté, co HSC získají genetické a epigenetické léze (označené symboly blesku), jejich povaha je stále neznámá, může být buněčným výstupem těchto lézí polyklonální expanze progenitorů B buněk. Následná antigenní stimulace může vést k oligoklonální selekci a expanzi zralých B buněk. Zdá se, že CLL buňky s mutacemi v IGHV („IGHV-M“) pocházejí z postgerminálních center („GC“ – viz pozn. 31) CD5+CD27+ B buněk, které jsou s největší pravděpodobností odvozeny z CD5+CD27+ B buněk, které prošly GC reakcí. Naopak se zdá, že IGHV- nemutovaná („IGHV-UM“) CLL pochází z pre-GC CD5+CD27- B buněk, které mohou pocházet z naivních B buněk nebo ze samostatné linie prekursorových B buněk, pravděpodobně na T buňkách nezávislý proces. Vývoj od těchto progenitorů k MBL a nakonec ke zjevné CLL je diktován dalšími genetickými a epigenetickými abnormalitami (označenými symboly blesku), stimulací B buněčných receptorů (BCR), mikroenvironmentálními faktory a T buňkami. Přerušované šipky označují hypotetický mechanismus.⁴⁴ Zkratky: TD - antigen závislý na T buňkách; TI - antigen nezávislý na T buňkách.)



Příloha č. 10: znázornění rozsahu somatických mutací (viz výše pozn. 33) u chronické lymfocytární leukémie („CLL“, viz výše pozn. 21) – upraveno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 37

(Popis: Geny, které jsou mutovány u CLL, jsou zapojeny do několika buněčných drah (modré rámečky). Mutace v těchto genech jako takové mohou vést k řadě buněčných důsledků, jako je mimo jiné aberantní oprava DNA (viz Přílohu č. 27) a signalizace B buněčných receptorů (BCR - viz Přílohu č. 5). Znaménko minus od GNB1 k dráze MAPK-ERK označuje negativní regulaci. Poznámky: *Další podrobnosti o BCR a související signalizaci viz Přílohu č. 2. ASXL1 - další pohlavním hřebenům podobný protein 1; ATM - mutovaná ataxie telangiektázie; BAZ2A - bromodoména sousedící s proteinem 2A domény zinkového prstu; BCOR - korepresor BCL-6; BIRC3 - bakulovirový protein 3 obsahující opakování IAP; BRCC3 - podjednotka 3 komplexu obsahující BRCA1/BRCA2; C-NOTCH - karboxy-terminální doména NOTCH; CARD11 - protein 11 obsahující doménu náboru kaspázy; CHD2 - chromodoména-helikáza-DNA-vazebný protein 2; CHK2 - kontrolní bod kináza 2; Co-A - koaktivátor; CSL, CBF1 - Suppressor of Hairless-LAG1 (také známý jako RBPJ); DDX3X - ATP-dependentní RNA helikáza DDX3X; DYRK1A - duálně specifická tyrosin-fosforylačně regulovaná kináza 1A; EGR2, časná růstová reakce 2; ELF4 - transkripční faktor Elf-4 související s ETS; ERK - extracelulární signálem regulovaná kináza; EWSR1 - protein zlomové oblasti 1 Ewingova sarkomu; FBXW7 - protein 7 obsahující F-box/WD repetice; FUBP1 - protein 1 vázající element „daleko proti směru“ transkripce; GNB1 - podjednotka $\beta 1$ proteinu G(I)/G(S)/G(T) vázajícího guaninnukleotid; H3K4 - histon H3 lysin 4; IC - intracelulární doména; IKZF3 - protein zinkového prstu rodiny Ikaros 3; IL-1R - IL-1 receptor; IRF4 - interferonový regulační faktor 4; ITPKB - inositol-trisfosfát 3-kináza B; LRP - protein související s lipoproteinovým receptorem s nízkou hustotou; MAP2K1 - mitogenem aktivovaná proteinkináza 1 s duální specificitou; MAPK - mitogenem aktivovaná proteinkináza; MED12 - mediátor transkripční podjednotky 12 RNA polymerázy II; MGA - protein asociovaný s genem MAX; MYD88 - protein primární odpovědi myeloidní diferenciace Myd88; NF- κ B - jaderný faktor- κ B; NXF1 - jaderný exportní faktor RNA 1; P - fosfát; POT1 - ochrana telomerového proteinu 1; PTPN11 - tyrosin-protein-fosfatázový noreceptor typu 11; RIPK1 - receptor-interagující se serin/threonin-proteinkinázou 1; RPS15 - 40S ribozomální protein S15; SAMHD1 - doména SAM a protein 1 obsahující doménu HD; SF3B1 - sestříhový faktor 3B podjednotka 1; SHP1 - fosfatáza 1 obsahující doménu homologní oblasti Src 1 (také známá jako PTPN6); SYK - slezinná tyrosinkináza; TCF/LEF - T buněčný faktor/lymfoidní enhancerový faktor; TLR8 - Toll-like receptor 8; TNFR1 - receptor nádorového nekrotického faktoru 1 (také známý jako TNFRSF1A); TRAF - faktor spojený s TNFR; XPO - exportin; ZMYM3 - protein typu MYM se zinkovým prstem 3. Autorem této FE analýzy jsou červeně zvýrazněny 4 somatické mutace, které jsou přítomny při diagnóze u > 5 % pacientů – viz výše pozn. 33!)



Příloha č. 11: klinická stádia chronické lymfocytární leukémie („CLL“, viz výše pozn. 21) dle Raie a Bineta - dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 40

Stádia dle Raie	
0	Lymfocytóza
I	Lymfocytóza + lymfadenopatie
II	Lymfocytóza + spleno – nebo hepatomegalie
III	Lymfocytóza + anémie (hemoglobin <110 g/l)
IV	Lymfocytóza + trombocytopenie (<100×10 ⁹ /l)
Stádia dle Bineta	
A	<3 postižené skupiny uzlin*
B	≥3 postižené skupiny uzlin*
C	Anémie – hemoglobin <100 g/l a/nebo trombocytopenie <100×10 ⁹ /l

Vysvětlivky: * – skupiny uzlin: krční, podpažní, tříselné, slezina a játra. Oboustranné postižení je počítáno za jednu oblast.

Příloha č. 12: definice aktivního onemocnění chronické lymfocytární leukémie („CLL“, viz výše pozn. 21) - dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 40

K definici **aktivního onemocnění** a zahájení léčby je nutné splnit nejméně jedno z následujících kritérií:

1. Průkaz progresivního selhání kostní dřeně, které se projevuje rozvojem nebo zhoršením anémie a/nebo trombocytopenie.
2. Masivní (tj. >6 cm pod levým žeberním obloukem) nebo progresivní nebo symptomatická splenomegalie.
3. Masivní lymfadenopatie (tj. >10 cm v nejdelším průměru) nebo progresivní nebo symptomatická lymfadenopatie.
4. Progresivní lymfocytóza se vzestupem >50 % během 2 měsíců nebo doba zdvojnásobení počtu lymfocytů (LDT) kratší než 6 měsíců. Zejména u nemocných s úvodní lymfocytózou pod 50 x 10⁹/l je třeba vyloučit jiné faktory, které mohou přispívat k lymfocytóze nebo lymfadenopatii, např. infekce. Progrese lymfocytózy se může u některých nemocných zpomalit, proto je vhodné zejména při absenci ostatních známek aktivity CLL pečlivě sledovat klinický vývoj.
5. Autoimunitní anémie a/nebo trombocytopenie špatně odpovídající na kortikosteroidy nebo jinou standardní léčbu.
6. Nejméně jeden z následujících systémových příznaků souvisejících s onemocněním:
 - a. Nechtěný úbytek hmotnosti ≥ 10 % v průběhu předchozích 6 měsíců
 - b. Významná únava (tj. výkonnostní stav dle ECOG 2 nebo horší, nemožnost pracovat nebo provádět obvyklé činnosti)
 - c. Horečky nad 38 °C po dobu 2 nebo více týdnů bez průkazu infekce
 - d. Noční pocení po dobu delší než 1 měsíc bez průkazu infekce

Příloha č. 13: hodnocení léčebné odpovědi u chronické lymfocytární leukémie („CLL“, viz výše pozn. 21) - dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 40 (pro Richterův syndrom viz podrobněji výše pozn. 34)

Definice kompletní remise (CR): splněna veškerá kritéria skupiny A i B a nemocný nesmí mít systémové příznaky spojené s CLL. Vyšetření kostní dřeně není nezbytně nutné pro hodnocení kompletní remise mimo klinické studie.

Definice parciální remise (PR): splněna nejméně 2 kritéria ze skupiny A + nejméně jedno kritérium ze skupiny B.

Definice stabilní choroby (SD): nedosažení léčebné odpovědi (tedy CR či PR), zároveň nejsou splněna kritéria progresivní choroby.

Definice progresivní choroby (PD): splněno nejméně jedno z kritérií skupiny A či B.

Pro splnění definice CR a PR musí být hodnocené parametry stabilní nejméně 2 měsíce.

Kompletní remise s neúplnou restitucí krevního obrazu (CRi) je definována stejně jako CR, je však přítomna reziduální cytopenie po léčbě (snížený ANC a/nebo hemoglobin a/nebo trombocyty).

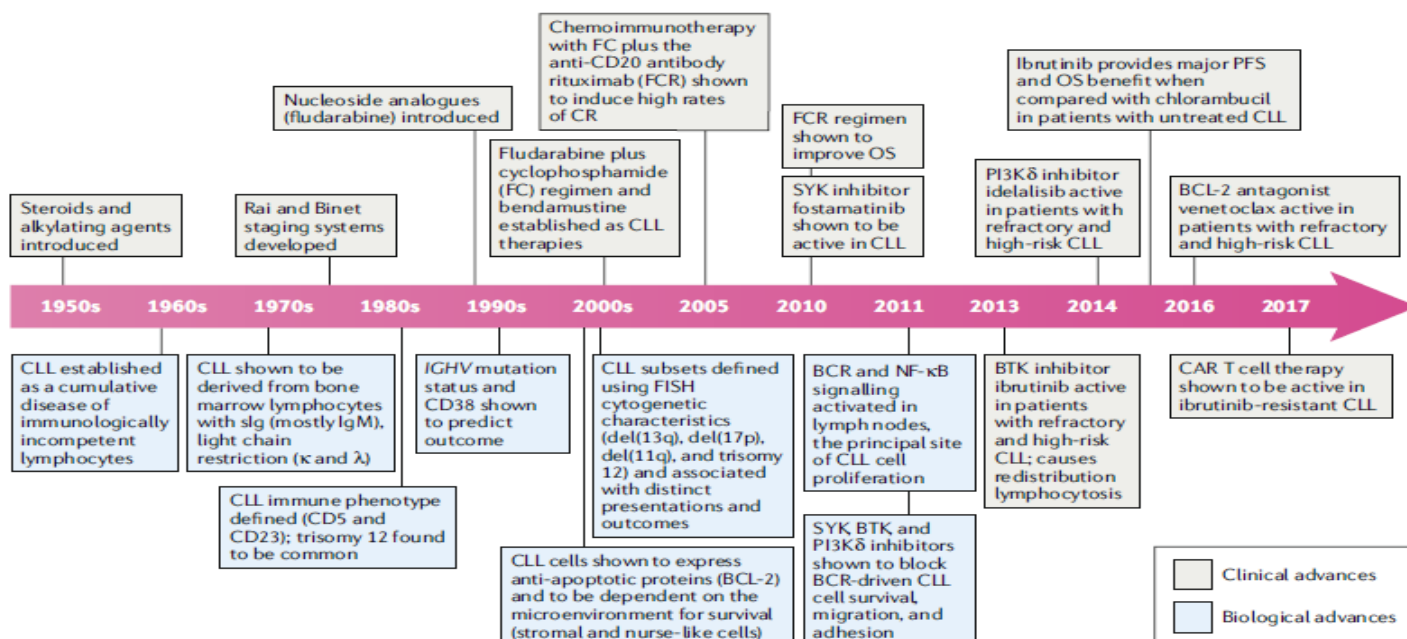
Pokud bylo dosaženo PR na základě hodnocení krevního obrazu a organomegalie, je vyšetření kostní dřeně irelevantní, neboť nezmění kategorii léčebné odpovědi.

Do kategorie „progresivní choroba“ se řadí také transformace do lymfoproliferace vyšší malignity (Richterův syndrom).

Parametr	Kompletní remise (CR)	Parciální remise (PR)	Progresivní choroba (PD)
Skupina A			
Lymfadenopatie	Žádná >1,5 cm	Snížení o ≥ 50 %*, ***	Zvýšení o ≥ 50 %
Hepatomegalie	Není	Snížení o ≥ 50 %*	Zvýšení o ≥ 50 %
Splenomegalie	Není	Snížení o ≥ 50 %*	Zvýšení o ≥ 50 %
ALC	$< 4 \times 10^9/l$	Snížení o ≥ 50 %*	Zvýšení o ≥ 50 %*
Kostní dřeň	Normocelulární s < 30 % lymfocytů, bez B-lymfocytárních infiltrátů	Snížení infiltrace dřeně o ≥ 50 % nebo B-lymfocytární infiltráty	
Skupina B			
Počet destiček	$> 100 \times 10^9/l$	$> 100 \times 10^9/l$ nebo zvýšení o ≥ 50 %*	Snížení o ≥ 50 %**
Hemoglobin	> 110 g/l	> 110 g/l nebo zvýšení o ≥ 50 %*	Snížení o ≥ 20 g/l %**
ANC	$> 1,5 \times 10^9/l$	$> 1,5 \times 10^9/l$ nebo zlepšení o ≥ 50 %*	

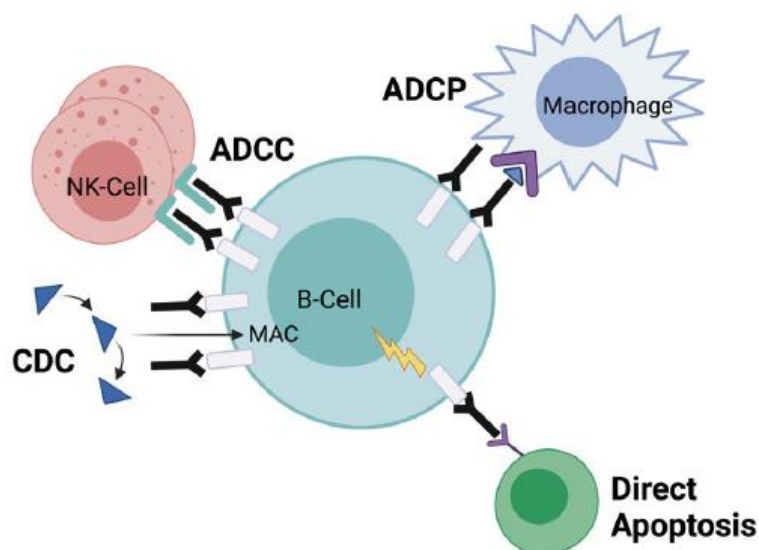
Vysvětlivky: * oproti vstupnímu stavu před léčbou; ** v důsledku CLL; *** aniž by se některá z uzlin zvětšila (povolenou výjimkou je zvětšení u malých uzlin do průměru 2 cm o maximálně 25 %). ALC – absolutní počet lymfocytů; ANC – absolutní počet neutrofilů.

Příloha č. 14: milníky biologického a klinického výzkumu u CLL (viz výše pozn. 21) - dle zdroje pod pozn. 45



Příloha č. 15: mechanismus účinků anti-CD20 monoklonálních protilátek používaných v léčbě CLL (viz výše pozn. 21) – upraveno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 48

(Popis: **Rituximab** je chimérická protilátka typu I, která eradikuje buňky CLL primárně prostřednictvím cytotoxicity závislé na komplementu (CDC) a buněčné cytotoxicity závislé na protilátce (ADCC) po vazbě na CD20. **Obinutuzumab** je silná humanizovaná protilátka typu II vytvořená pomocí glykoinženýrství, která se také zaměřuje na CD20 na buněčném povrchu, ale se zvýšenou ADCC, fagocytózou závislou na protilátkách a účinky přímé buněčné smrti ve srovnání s rituximabem. Zkratky: Více znaménka „+“ označuje silnější mechanismus účinku. ADCC - na protilátkách závislá buněčná fagocytóza; CDC - cytotoxicita závislá na komplementu; MAC - komplex membránového útoku. Autorem této FE analýzy byly zvýrazněny jen ty protilátky, které jsou v EU pro CLL registrované!)



Anti-CD20 mAb	Direct Apoptosis	CDC	ADCC	ADCP
Rituximab	+	+++	++	++
Obinutuzumab	+++	+	+++	+
Ublituximab	+	+++	++++	++
Ofatumumab	+	++++	++	++

Příloha č. 16: srovnání účinků/bezpečnosti různých (vč. historických) režimů 1. linie léčby CLL (viz výše pozn. 21) dle SUCRA skóre – upraveno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 49

(Zkratky: O - obinutuzumab; R - rituximab; aCD20 - obinutuzumab/rituximab; FCR - fludarabine-cyclophosphamiderituximab; FC - fludarabine-cyclophosphamide. Autorem této FE analýzy byly červeně zvýrazněny: (1) podskupina CLL s del17/TP53 mutací pro něž mají v ČR BTKi schváleny úhradu pro 1.linii (CAVE! v NMA není zahrnut hodnocený LP BRUKINSA!), (2) bezpečnost v parametru nežádoucích událostí stupně 3 a 4, (3) léčivé látky, které mají v ČR schváleny úhradu pro 1.linii u pacientů CLL s del17/TP53 mutací (CAVE! v NMA není zahrnut hodnocený LP BRUKINSA!))

	del17/TP53 mutated	del17/TP53 WT	IGHV somatic hypermutation	IGHV germline	CR	ORR	G34AE	mean SUCRA
O-Acalabrutinib	90.9	96.8	99.2	97.5	96.0	81.2	52.2	87.7
aCD20-Ibrutinib	93.6	68.3	79.8	65.8	68.4	55.6	60.1	70.2
Acalabrutinib	62.5	87.0	65.1	85.4	75.6	10.2	99.6	69.3
O-Venetoclax	42.2	81.6	86.4	69.4	82.9	81.3	36.3	68.6
Ibrutinib	78.0	52.8	57.4	78.6	46.1	27.4	85.2	60.8
R-Bendamustina	45.3	36.6	53.0	50.0	21.7	76.2	61.8	49.2
O-Chlorambucil	25.0	48.4	42.0	31.1	62.6	49.2	22.9	40.2
FCR		24.9	35.5	34.6	20.7	83.9	13.5	35.5
R-Chlorambucil	12.5	29.9	17.2	12.9	51.2	27.6	40.1	27.3
FC		20.2	14.0	21.1	5.6	51.3	0.3	18.8
Chlorambucil	0.0	3.6	0.4	3.6	19.2	6.0	78.0	15.8

Příloha č. 17: charakteristiky cílených léčiv používaných při léčbě CLL (viz výše pozn. 21) dle UpToDate – upraveno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 39 (červeně byl autorem této FE analýzy zvýrazněn hodnocený LP BRUKINSA)

Regimen	Clinical considerations
BTK inhibitor: ■ Acalabrutinib ■ Zanubrutinib viz Přílohu č. 4 ■ Ibrutinib	- Oral medication. - Administered as continuous therapy. - Increases the risk for bleeding, atrial fibrillation, and hypertension. - Other toxicities: fatigue, rash, infections, and myalgia/arthralgia. - All are CYP3A4 substrates, contributing to numerous drug interactions; generally avoid with strong CYP3A4 inhibitors or inducers. Use with caution in patients on anticoagulation, especially warfarin. - May be preferred over venetoclax in combination in patients with kidney impairment; kidney impairment increases the risk of TLS with venetoclax. - Acalabrutinib and zanubrutinib are preferred over ibrutinib as they are at least as effective and better tolerated.
Venetoclax plus obinutuzumab	- Combination of oral medication (venetoclax) and intravenous medication (obinutuzumab). - Administered for a fixed duration (12 months). - Allows for retreatment at the time of progression. - Requires risk-based TLS prophylaxis and monitoring. - Most common toxicities: neutropenia, thrombocytopenia, anemia, diarrhea, nausea, upper respiratory tract infection, cough, musculoskeletal pain, fatigue, and edema. - Clinically significant TLS is rare with proper precautions. - Avoided in patients on nephrotoxic drugs and those taking a strong CYP3A4 inhibitor, as both can increase the risk for TLS with venetoclax (a CYP3A4 substrate); also avoid use with moderate or strong CYP3A4 inducers. - May be preferred over a BTK inhibitor in those with cardiovascular disorders, uncontrolled hypertension, and/or a high risk for bleeding. - Cross-trial comparisons suggest decreased efficacy in patients with del17p or TP53 mutation.
BCL2 inhibitor: ■ Venetoclax viz pozn. 23	- Oral medication - Administered for a fixed duration (as combination therapy) with anti-CD20 mAb - Monitor for tumor lysis syndrome - Avoid nephrotoxic drugs and strong CYP3A inhibitors/inducers
Anti-CD20 monoclonal antibody: ■ Rituximab viz Přílohu č. 15 ■ Obinutuzumab	- Intravenous medication - Usually administered in combination with other agents - Infusion reactions, infections related to immunosuppression, hepatitis B reactivation, rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy

Příloha č. 18: srovnání nežádoucích účinků cBTKi (viz výše pozn. 4) dle přehledu uváděného v NCCN guidelineu – upraveno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 50 (červeně byl autorem této FE analýzy zvýrazněn hodnocený LP BRUKINSA)

Adverse Events	Treatment Naïve CLL			Relapsed/Refractory CLL			
	ELEVATE-TN ¹²⁰	RESONATE-2 ¹²¹	SEQUOIA ¹⁴²	ELEVATE-RR ¹⁵¹	ALPINE ¹⁵⁵		
	Acalabrutinib	Ibrutinib	Zanubrutinib	Acalabrutinib	Ibrutinib	Zanubrutinib	Ibrutinib
Most common adverse events (all grades)							
Diarrhea	40%	50%	16%	35%	46%	17%	19%
Headache	38%	-	8%	35%	20%	NR	NR
Cough	22%	36%	NR	29%	21%	13%	6%
Fatigue	22%	36%	10%	20%	17%	-	-
Arthralgia	20%	26%	11%	16%	23%	9%	14%
Anemia	-	26%	4%	22%	19%	13%	15%
Neutropenia	12%	13% (Grade ≥3)	18%	21%	25%	28%	22%
Adverse events of special interest (AESI)							
Atrial fibrillation/Flutter							
Any grade	6%	16%	3%	9%	16%	2.5%	10%
Grade ≥3	1%	5%	<1%	5%	3%	1%	2%
Bleeding							
Any grade	42%	NR	45%	38%	51%	36%	36%
Grade ≥3	3%	NR	4%	-	-	3%	3%
Major Bleeding							
Any grade	4%	11%	5%	-	-	3%	4%
Grade ≥3	3%	7%	4%	-	-	3%	3%
Hypertension							
Any grade	7%	23%	14%	9%	23%	17%	16%
Grade ≥3	3%	8%	6%	4%	9%	11%	11%
Infections							
Any grade	74%	26%	62%	-	-	60%	63%
Grade ≥3	16%	-	16%	-	-	13%	18%

Příloha č. 19: přehled jednotkových cen hodnoceného LP BRUKINSA (modré podbarvení) a jeho komparátorů

název LP (hodnocený LP je modře podbarven) - způsob podávání	účinná látka (výrobce/kontakt pro ČR)	jednotková cena (NCSD) k 16.2.24	jednotková cena (NCSD) k 16.2.24 vč. bonusů	obrat. bonus k 16.2.2024
IMBRUVICA 140mg cps 90 užívá se nepřetržitě (až do progresu či intolerance)	ibrutinib (Janssen-Cilag)	120 652,10 Kč	120 652,10 Kč	0%
CALQUENCE 100mg tbl nebo cps 56 užívá se nepřetržitě (až do progresu či intolerance)	akalabrutinib (AstraZeneca)	112 608,63 Kč	112 608,63 Kč	0%
VENCLYXTO tbl 112x 100mg v režimu s obinutuzumabem se podává jen v 1. roku léčby, v režimu s rituximabem se užívá celkem 2 roky	venetoclax (AbbVie)	114 648,42 Kč	114 648,42 Kč	0%
GAZYVARO 1000mg inf. 1x40ml v režimu s venetoclaxem se podává jen v 1. roku léčby	obinutuzumab (Roche)	64 178,02 Kč	64 178,02 Kč	0%
RIXATHON 100mg inf. 2x10ml (tj. celkem 200mg)	rituximab (Sandoz)	1 131,20 Kč	1 131,20 Kč	0%
RIXATHON 500mg inf. 1x50ml	rituximab (Sandoz)	2 828,00 Kč	2 828,00 Kč	0%
BRUKINSA 80mg cps 120 užívá se nepřetržitě (až do progresu či intolerance)	zanubrutinib (Swixx Biopharma)	101 279,82 Kč	101 279,82 Kč	0%

Příloha č. 20: charakteristiky/výsledky jednotlivých studií fáze 3 léčiv komparovaných v této FE analýze dle přehledu NCCN – upraveno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 50 (červeně byl autorem této FE analýzy zvýrazněn hodnocený LP BRUKINSA)

Phase III Randomized Studies of Small Molecule Inhibitor Therapy for Treatment-Naïve CLL/SLL

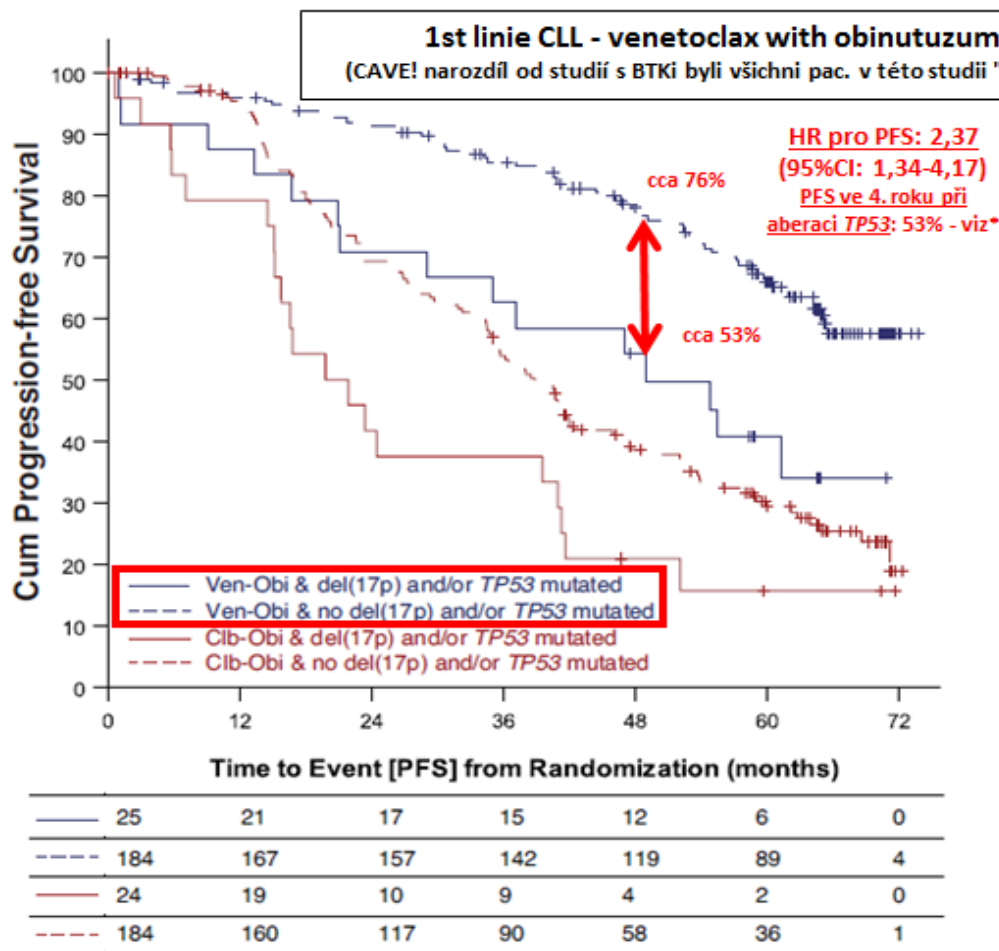
Trial	Regimen	No. of Patients	Patient Characteristics	Median Follow-up	ORR	PFS	OS
ELEVATE-TN ¹²⁰	Acalabrutinib	179 [del(17p) and/or mutated TP53, n = 23]	≥65 years or <65 years with comorbidities (CIRS >6; CrCl <70 mL/min); ECOG PS of ≤2 and adequate hematologic, hepatic, and renal function	48 months	90% (11% CR)	78% (HR: 0.19; P < .0001)	88%
	Acalabrutinib + obinutuzumab	179 [del(17p) and/or mutated TP53, n = 25]			96% (31% CR)	87% (HR: 0.10; P < .0001)	93%
	Chlorambucil + obinutuzumab	177 [del(17p) and/or mutated TP53, n = 25]			83% (13% CR)	25%	88%
Alliance North American Intergroup (A041202) ^{22,23}	Ibrutinib	182	≥65 years	55 months	93% (7% CR)	4-year: 76%	4-year: 85%
	Ibrutinib + rituximab	182			94% (12% CR)	4-year: 76%	4-year: 86%
	Bendamustine + rituximab	183			81% (26% CR)	4-year: 47%	4-year: 84%
SEQUOIA ¹²³ (without del 17p)	Zanubrutinib	241 (mutated TP53, n = 15)	≥65 y of age OR unsuitable for treatment with FCR (CIRS >6; CrCl <70 mL/min or a history of severe or multiple infections within 2 years) Median age 70 years	24 months	95% (7% CR)	86% (HR: 0.42; P < .0001)	94%
	Bendamustine + rituximab	238 (mutated TP53, n = 13)			85% (15% CR)	70%	95%
SEQUOIA ¹⁴² (with del 17p)	Zanubrutinib (Non-randomized cohort)	109		18 months	95% (3% CR)	89%	95%
CLL14 ¹¹⁸	Venetoclax + obinutuzumab	216 [del(17p), n = 17; deleted or mutated TP53, n = 25]	≥65 years with comorbidities (CIRS >6; CrCl <70 mL/min)	40 months	85% (50% CR)	3-year PFS: 82% (HR: 0.31; P < .0001)	Median: Not reached in either arm (HR: 1.03; P < 0.92)
	Chlorambucil + obinutuzumab	216 [del(17p), n = 14; deleted or mutated TP53, n = 24]			71% (23% CR)	3-year PFS: 50%	

Phase III Randomized Studies of Small Molecule Inhibitor Therapy for Relapsed/Refractory CLL/SLL

Trial	Regimen	No. of Patients	Patient Characteristics	Median Follow-up	ORR	PFS	OS
RESONATE ¹⁴⁹	Ibrutinib	195 [del(17p), n = 63; mutated TP53, n = 79]	Median age 67 years	74 months	91% (11% CR)	Median PFS: 44 months 60-month PFS: 40%	Median: 68 months
	Ofatumumab	196 [del(17p), n = 64; mutated TP53, n = 68]			-	Median PFS: 8 months 60-month PFS: 3%	Median: 65 months
ELEVATE-RR ¹⁵¹	Acalabrutinib	268	≥18 years; ECOG PS of ≤2 and the presence of del(17p) and/or del(11q)	41 months	81% (3% CR)	Median PFS: 38 months (for both treatment arms)	Median: Not reached (in either arm)
	Ibrutinib	265			77% (4% CR)		
ALPINE ¹⁵⁵	Zanubrutinib	207 [del(17p) and/or mutated TP53, n = 41]	Median age 67 years; ECOG PS ≤1; relapsed/refractory disease ≥1 prior systemic therapy	15 months	78% (2% CR)	12-month: 95% (HR: 0.40; P = .0007)	12-month: 97%
	Ibrutinib	208 [del(17p) and/or mutated TP53, n = 38]			63% (1% CR)	12-month: 84%	12-month: 93%
MURANO ⁸⁶	Venetoclax + rituximab	194 [del(17p), n = 46; mutated TP53, n = 48]	≥18 years; ECOG PS 0–1; relapsed/refractory disease requiring therapy and adequate bone marrow, liver, and kidney function	59 months	92% (8% CR)	Median PFS: 54 months (HR: 0.19; P < .0001)	5-year OS: 82% (HR: 0.40; P < .0001)
	Bendamustine + rituximab	195 [del(17p), n = 46; mutated TP53, n = 51]			72% (4% CR)	Median PFS: 17 months	5-year OS: 62%

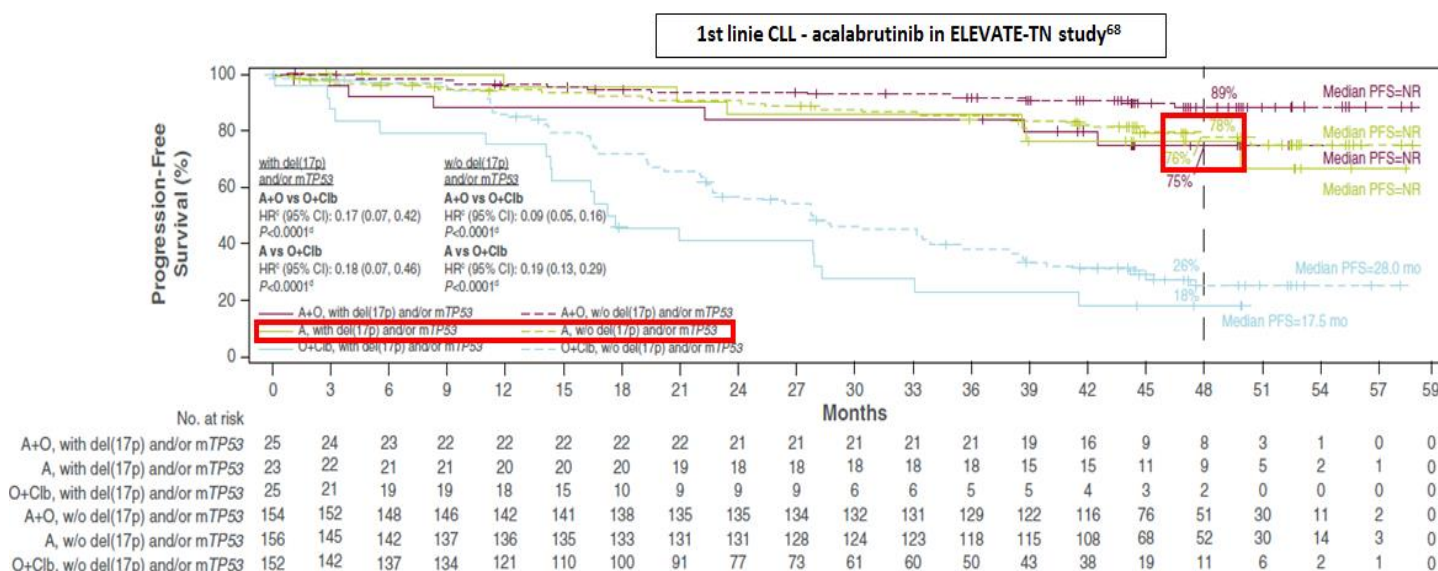
Příloha č. 21: dlouhodobé výsledky PFS ve studiích u pacientů s CLL (viz výše pozn. 21) při úvodní (1. liniové) léčbě, zvláště se zřetelem na pacienty s aberací TP53 (viz výše pozn. 33) – viz také Přílohu č. 20

(Autorem této FE analýzy byly červeně zvýrazněny informace a hodnoty týkající se pacientů s del(17p) či TP53 mutací!)



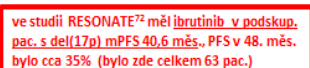
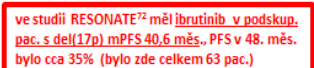
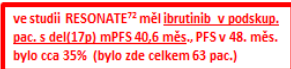
* Časné vysazení venetoklaxu z jiných důvodů než progres CLL nebo úmrtí (např. nežádoucí účinky, odstoupení ze studie) bylo častější u non-fit pac. ** (tj. ze studie CLL14) než u fit** pac. (tj. ze studie CLL13): 15,8 % vs. 5,0 % - CAVE! pac. s aberací TP53 byli z analýzy vyloučeni, aby se zajistily vyvážené charakteristiky napříč populací pac. ve studiích CLL13 a CLL14. Medián doby do časného vysazení byl 6,3 měsíce (3,1-8,7). Pacienti s časným vysazením venetoklaxu měli 3letý PFS od ukončení léčby (tj. cca 1. rok) 71,2 % ve srovnání s 83,0 % u pac., kteří dokončili venetoklax podle plánu (HR byl 2,25, 95%CI: 1,32-3,83, p=0,003). 3letý OS od ukončení léčby byl 84,3 % a 94,0 % (HR byl 2,48, 95%CI: 1,10-5,59, p=0,029).⁶⁹

**** vstupní kritéria studie CLL14 byla mj.: CIRS (tj. cumulative illness rating scale) > 6, nebo clearance kreatininu (CrCl) < 70 ml/min⁶³



Dle výsledků z dlouhodobého sledování studie A041202 porovnávající ibrutinib s kombinací bendamustinu s rituximabem(dále jen "BR") byly odhady PFS po 48 měsících 47 % u BR a 76 % u ibrutinibu - v rameni s ibrutinibem nebyl žádný významný rozdíl v PFS podle přítomnosti/nepřítomnosti abnormalit v TP53 (HR byl 0,99 a 95% CI: 0,51-1,91, p=0,98)⁷⁰.
U zanubrutinibu jsou zatím dostupná data jen pro PFS po 24 měsících: u pacientů bez del(17p) to bylo 85,5% (95%CI: 80,1-89,6), u pacientů s přítomností del(17p) /CAVE! byla to nerandomizovaná kohorta!/ to bylo 88,9% (95%CI: 81,3-93,6)⁶².

(Autorem této FE analýzy byly červeně zvýrazněny informace a hodnoty týkající se pacientů s del(17p) či TP53 mutací!)



Detail	SEQUOIA study	ALPINE study
Designs and populations		
Study design	International, phase III, open-label, randomized trial comparing zanubrutinib to bendamustine plus rituximab in patients with previously untreated CLL or SLL who were negative for 17p deletion (cohort 1). A second single-arm cohort evaluated zanubrutinib in patients with previously untreated CLL or SLL who were positive for 17p deletion (cohort 2).	International, phase III, open-label, randomized trial comparing zanubrutinib to ibrutinib in patients with r/r CLL or SLL.
Randomized (N)	Cohort 1 (without 17p deletion) enrolled 479 patients who were randomized in a 1:1 ratio to receive zanubrutinib (n = 241) or bendamustine plus rituximab (n = 238). Cohort 2 (with 17p deletion) enrolled 111 patients who received zanubrutinib.	A total of 652 patients were randomized in a 1:1 ratio to receive zanubrutinib (n = 327) or ibrutinib (n = 325). The planned interim analysis of the primary end point (investigator-assessed ORR) was conducted with 207 patients in the zanubrutinib arm and 208 patients in the ibrutinib arm.
Inclusion criteria	- Adults (≥ 18 years old) with a confirmed diagnosis of CD20-positive CLL or SLL - Measurable disease (≥ 1 lymph node > 1.5 cm in longest diameter and measurable in 2 perpendicular diameters) - Requiring treatment per iwCLL criteria - ECOG PS of 0, 1, or 2 - Unfit for FCR treatment based on age ≥ 65 years or < 65 years plus at least 1 of the following: cumulative illness rating scale score > 6; creatinine clearance < 70 mL/min; or serious infection or multiple infections in the previous 2 years - Central FISH result confirming 17p deletion negative status (cohort 1) or 17p deletion positive status (cohort 2)	- Adults (≥ 18 years old) with a confirmed diagnosis of CD20-positive CLL or SLL ≥ 1 prior systemic therapy for CLL or SLL with the last dose > 14 days before randomization - Measurable disease (≥ 1 lymph node > 1.5 cm in longest diameter and measurable in 2 perpendicular diameters, or extranodal lesion > 10 mm in longest perpendicular diameter) - Requiring treatment per iwCLL criteria - ECOG PS of 0, 1, or 2
Exclusion criteria	- Any prior treatment (exception for 1 prior aborted regimen administered for < 14 days) - Required ongoing need for corticosteroid treatment - Any history of prolymphocytic leukemia or Richter's transformation - Any currently active clinically significant cardiovascular disease - Any active infection (including hepatitis B, hepatitis C, or HIV) - Required ongoing treatment with a strong CYP3A inhibitor or inducer. - Only cohort 1: positive 17p deletion confirmed by central FISH.	- Known prolymphocytic leukemia or history of or suspected Richter's transformation - Any currently active clinically significant cardiovascular disease - Prior malignancy within the previous 3 years (some exceptions) - Any history of severe bleeding disorders - Recent history of stroke or intracranial hemorrhage - Severe or debilitating pulmonary disease - Any active infection (including hepatitis B, hepatitis C, or HIV) - Prior treatment with a BTK inhibitor - Required ongoing need for corticosteroid treatment - Required ongoing treatment with a strong CYP3A inhibitor or inducer - Required treatment with warfarin or other vitamin K antagonist

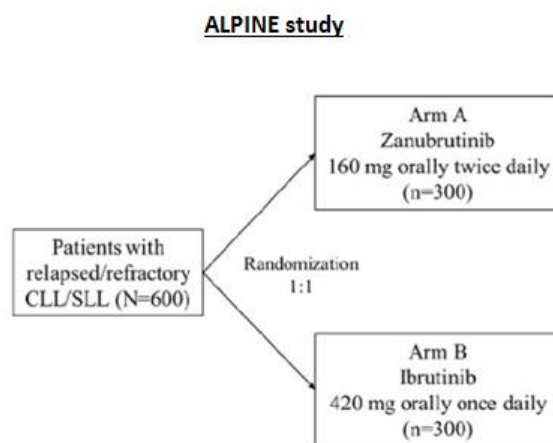
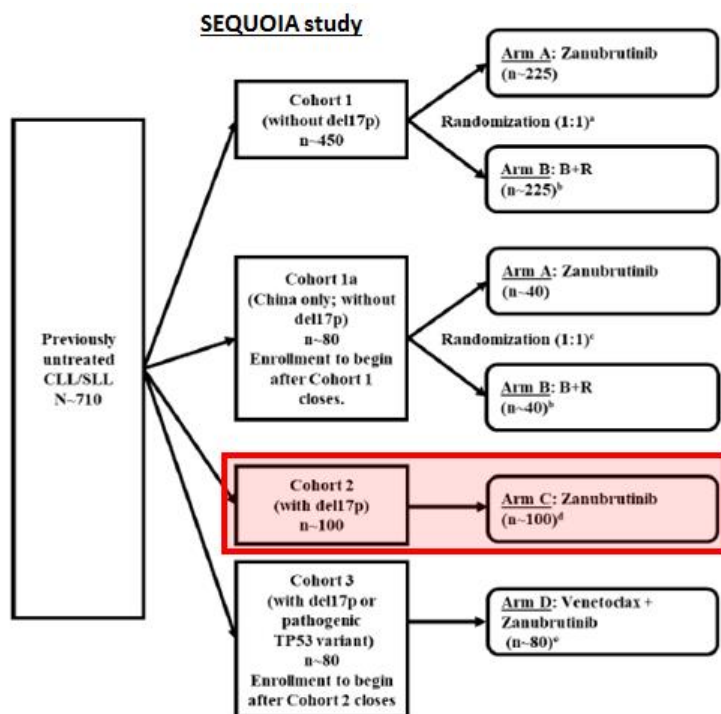
BTK = Bruton tyrosine kinase; CLL = chronic lymphocytic leukemia; CR = complete response; CRi = complete response with incomplete bone marrow recovery; CYP3A = cytochrome P450, family 3, subfamily A; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR = fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab; FISH = fluorescence in situ hybridization; IRC = independent review committee; iwCLL = International Workshop on CLL; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; PRL = partial response with lymphocytosis; SLL = small lymphocytic lymphoma.

Příloha č. 24: charakteristiky studií fáze 3 (viz také Přílohu č. 13 pro definici jednotlivých typů přínosů) s hodnoceným LP BRUKINSA (zanubrutinib) – upraveno dle zdrojů pod pozn. 76 a 62:

(Autorem této FE analýzy byly ve studii SEQUOIA červeně zvýrazněny informace a hodnoty týkající se pacientů s del(17p) či TP53 mutací – dle aktuálních úhradových podmínek LP BRUKINSA u dosud neléčených pacientů s CLL!)

Detail	SEQUOIA study	ALPINE study
Outcomes		
Primary end point	Blinded IRC-assessed PFS (time from randomization to disease progression or death) using the modified iwCLL criteria for CLL. Data cut-off date: May 7, 2021.	Investigator-assessed ORR using the modified iwCLL criteria for CLL. Data cut-off dates: • interim analysis on December 31, 2020 • final analysis on December 1, 2021.
Secondary and exploratory end points	Secondary: • ORR (PRL+ PR+CR) in cohort 1 by IRC and by investigator assessment • OS in cohort 1 • Duration of response in cohort 1 by IRC and by investigator assessment • Patient-reported outcomes in cohort 1 (EORTC QLQ-C30 and EQ-5D-5L) • Safety • PFS in cohort 2 by IRC and by investigator assessment • Duration of response in cohort 2 by IRC and by investigator assessment Exploratory: • Investigator-assessed PFS 2 (time from randomization to progression on the next line of therapy after study treatment) • OS in cohort 2 • Patient-reported outcomes in cohort 2 (EORTC QLQ-C30 and EQ-5D-5L)	Secondary: • PFS by investigator assessment and by IRC • ORR (PR+ nodular PR + CRi + CR) by IRC • Duration of response by investigator assessment and by IRC • Time to treatment failure • Rate of PRL or higher by IRC • OS • Patient-reported outcomes (EORTC QLQ-C30 and EQ-5D-5L) Exploratory: • Safety • Correlation between clinical outcomes and prognostic and predictive biomarkers • Pharmacokinetics of zanubrutinib

BTK = Bruton tyrosine kinase; CLL = chronic lymphocytic leukemia; CR = complete response; CRi = complete response with incomplete bone marrow recovery; CYP3A = cytochrome P450, family 3, subfamily A; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR = fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab; FISH = fluorescence in situ hybridization; IRC = independent review committee; iwCLL = International Workshop on CLL; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; PRL = partial response with lymphocytosis; SLL = small lymphocytic lymphoma.



Abbreviations: CLL = chronic lymphocytic leukemia; SLL = small lymphocytic lymphoma; vs. = versus.

Note: Randomization was stratified by age (< 65 vs. ≥ 65 years), region (China vs. non-China), refractory status (yes vs. no), and 17p deletion and/or TP53 mutation status (present vs. absent).

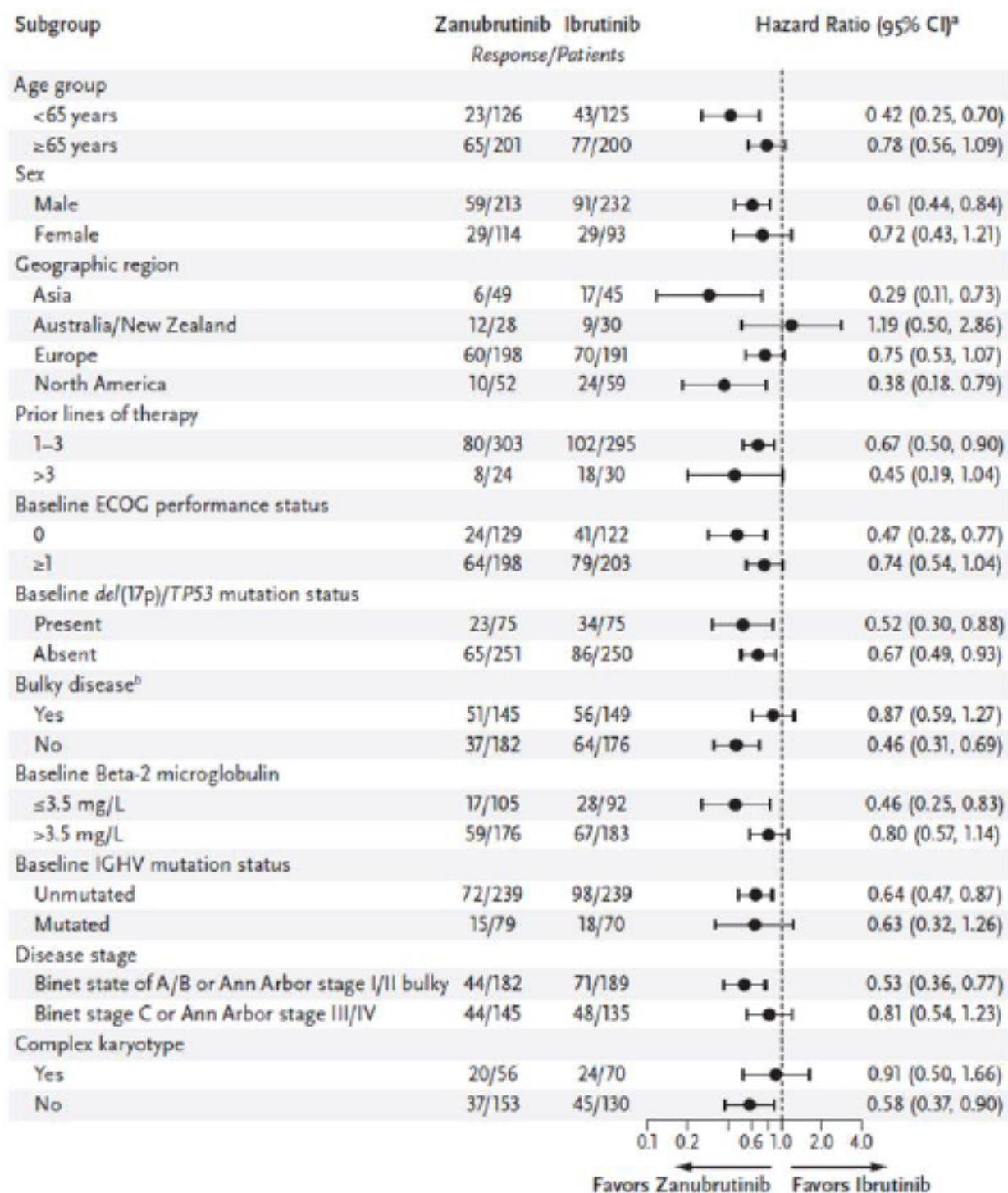
Abbreviations: B+R, bendamustine and rituximab; CLL, chronic lymphocytic leukemia; SLL, small lymphocytic lymphoma.

a. Randomization for Cohort 1 will be stratified by age (< 65 years vs. ≥ 65 years), Binet stage (C vs. A or B), IGHV mutational status (mutated vs. unmutated), and geographic region (North America vs. Europe vs. Asia Pacific).

b. Crossover for patients in Arm B to receive next-line zanubrutinib is allowed after disease progression is confirmed by independent central review.

c. The same randomization stratification factors used for Cohort 1 will be used for Cohort 1a, except for geographic region.

Příloha č. 25: výsledky PFS (hodnocené nezávislou skupinou – „IRC“) pro jednotlivé podskupiny pacientů s r/r CLL ve studii ALPINE (viz Přílohy č. 23 a 24) s hodnoceným LP BRUKINSA – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 64



All subgroups, with the exception of complex karyotype were prespecified.

^aHazard ratio (zanubrutinib over ibrutinib) and 95% CI were unstratified for subgroups.

^bBulky disease is derived from any target lesion longest diameter ≥5 cm.

ECOG denotes Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV immunoglobulin heavy chain variable region, IRC Independent Review Committee, ORR overall response rate; PFS, progression-free survival.

Příloha č. 26: výsledky bezpečnostních ukazatelů pacientů s r/r CLL ve studiích SEQUOIA a ALPINE (viz Přílohy č. 23 a 24) s hodnoceným LP BRUKINSA – upraveno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 64

SEQUOIA study

	Patients with del(17)(p13.1)			
	Group C, zanubrutinib (n=111)			
	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any	48 (43%)	48 (43%)	10 (9%)	3 (3%)
Serious	7 (6%)	34 (31%)	1 (1%)	3 (3%)
Common adverse events				
Contusion	22 (20%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	23 (21%)	0	0	0
Diarrhoea	18 (16%)	1 (1%)	0	0
Arthralgia	21 (19%)	1 (1%)	0	0
Neutropenia	3 (3%)	8 (7%)	9 (8%)	0
Hypertension	5 (5%)	5 (5%)	0	0
Fatigue	9 (8%)	1 (1%)	0	0
Cough	14 (13%)	0	0	0
Headache	10 (9%)	2 (2%)	0	0
Rash	16 (14%)	0	0	0
Constipation	17 (15%)	0	0	0
Nausea	17 (15%)	0	0	0
Back pain	15 (14%)	1 (1%)	0	0
Pyrexia	7 (6%)	1 (1%)	0	0
Vomiting	8 (7%)	0	0	0
Pneumonia	7 (6%)	5 (5%)	0	1 (1%)
Anaemia	6 (5%)	0	0	0
Basal cell carcinoma	12 (11%)	0	0	0
Thrombocytopenia	3 (3%)	1 (1%)	0	0
Infusion-related reaction	0	0	0	0
All bleeding adverse events¶	51 (46%)	6 (5%)	0	0
All cardiac adverse events¶	12 (11%)	3 (3%)	1 (1%)	1 (1%)

Data are n (%). The table shows grade 1–2 adverse events occurring in at least 10% of patients, or grade 3 or worse in at least 5% of patients in any group. Patients who had more than one adverse event of the same type were counted once under the highest grade. Adverse events listed occurred during treatment or follow-up, excluding events that occurred after progression. The safety population included all patients who began the assigned treatment. ¶Grouped analyses.

ALPINE study

Adverse Events that Occurred during Treatment (Safety Population).*		
Event	Zanubrutinib (N = 324)	Ibrutinib (N = 324)
	number of patients (percent)	
≥1 adverse event	318 (98.1)	321 (99.1)
Grade ≥3 adverse events	218 (67.3)	228 (70.4)
Grade ≥3 adverse events reported in >2% of the patients in either trial group		
Neutropenia	52 (16.0)	45 (13.9)
Hypertension	48 (14.8)	36 (11.1)
Covid-19–related pneumonia	23 (7.1)	13 (4.0)
Covid-19	22 (6.8)	16 (4.9)
Pneumonia	19 (5.9)	26 (8.0)
Decreased neutrophil count	17 (5.2)	14 (4.3)
Syncope	9 (2.8)	4 (1.2)
Thrombocytopenia	9 (2.8)	12 (3.7)
Anemia	7 (2.2)	8 (2.5)
Atrial fibrillation	6 (1.9)	12 (3.7)
Increased blood pressure	4 (1.2)	10 (3.1)
Serious adverse events		
All serious adverse events	136 (42.0)	162 (50.0)
Events leading to dose reduction	40 (12.3)	55 (17.0)
Events leading to dose interruption	162 (50.0)	184 (56.8)
Events leading to treatment discontinuation	50 (15.4)	72 (22.2)
Events leading to death	33 (10.2)	36 (11.1)

* The safety population consisted of all the patients who received at least one dose of a trial drug. Shown are all adverse events with an onset from the time of the first dose of trial drug up to 30 days after the last dose of trial drug or to the day before initiation of a new therapy for chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma, whichever occurred first. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019.

Příloha č. 27: znázornění mechanismu proteinem p53 (viz podrobněji výše pozn. 36) indukované apoptózy (viz podrobněji výše pozn. 23) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 80

(Popis: Model zobrazující mechanismus, kterým aktivovaný p53 indukuje apoptózu prostřednictvím BCL-2-regulované dráhy. Tučné šipky označují p53-indukované cíle, které jsou nezbytné pro p53-indukovanou apoptózu. Tenké šipky označují p53-indukované cíle, které jsou složkami BCL-2-regulované apoptotické dráhy, ale jsou stále exprimovány na hladinách dostatečných pro indukci apoptózy v úplné nepřítomnosti p53; to znamená, že jejich indukce p53 může zefektivnit fungování dráhy, ale tato indukce není nezbytnou podmínkou pro apoptózu indukovanou p53, alespoň v hematopoetických buňkách. Přerušovaná šipka ukazuje, že p53 může také nepřímo aktivovat expresi BIM. Je také popsán možný scénář, že aktivace cílů, které nejsou samy o sobě součástí mechanismu apoptózy, může nepřímo ovlivnit apoptózu. Zkratky: MOMP („mitochondrial outer membrane permeabilisation“) - permeabilizace mitochondriální vnější membrány.)

