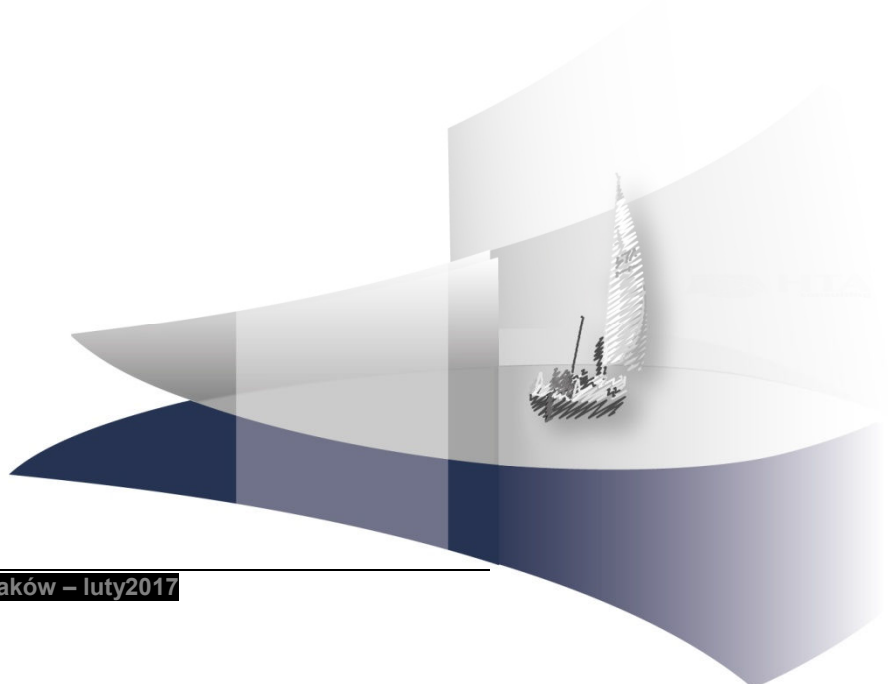


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

**IDELALIZYB W TERAPII PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ
BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ Z OBECNOŚCIĄ
DELECCJI 17P I/LUB MUTACJI TP53 PO NIEPOWODZENIU
PRZYNAJMNIEJ JEDNEJ LINII LECZENIA**

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
1. WSTĘP.....	9
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja.....	11
2.2. Epidemiologia.....	11
2.3. Etiologia i patogenezę.....	14
2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	14
2.5. Przebieg choroby	17
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne	18
2.6.1. Rokowanie w CLL	18
2.6.2. Czynniki rokownicze w CLL	20
2.7. Leczenie	22
2.7.1. Kryteria rozpoczęcia leczenia	22
2.7.2. Ocena nieprawidłowości genetycznych.....	24
2.7.3. Metody leczenia	24
2.7.4. Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	27
2.7.5. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	29
3. ANALIZA WYTYCZNYCH LECZENIA	31
3.1. Zalecenia ogólne	32
3.2. Wytyczne polskie	32
3.2.1. PTOK 2013	32
3.2.2. Grupa Robocza PTHiT i PALG-CLL 2016.....	33
3.3. Wytyczne zagraniczne	35
3.3.1. ESMO 2015 i 2016.....	35
3.3.2. NICE 2001, 2007, 2009, 2010, 2011, 2015.....	37
3.3.3. BCSH 2015	38
3.3.4. DGHO 2014	40
3.3.5. NCCN 2017.....	41
3.3.6. AHS 2015.....	44

3.3.7. CCO 2014, 2015	44
3.4. Podsumowanie wytycznych terapii CLL.....	45
4. AKTUALNY STATUS REJESTRACYJNY W POLSCE	48
5. AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE.....	51
6. REKOMENDACJE AGENCJI HTA.....	53
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW.....	55
7.1. Idelalizyb	55
7.2. Rytuksymab.....	58
7.3. Bendamustyna	63
7.4. Chlorambucyl	66
7.5. Fludarabina	68
7.6. Cyklofosfamid.....	72
7.7. Metylprednizolon	75
9. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	
9.1. Cel analizy.....	84
9.2. Wpływ obecności delecji 17p i mutacji TP53 na skuteczność terapii oraz przeżycie pacjentów z CLL.....	84
9.2.1. Schematy zawierające fludarabinę, chlorambucyl w monoterapii	84
9.2.2. Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem.....	91
9.3. Wnioski.....	93
10. DEFINIOWANIE PICO	94
10.1. Populacja docelowa	94
10.2. Interwencja.....	94
10.3. Komparatory.....	94
10.4. Punkty końcowe	96
10.5. Metodyka badań.....	96
11. ZAKRES ANALIZ.....	97
11.1. Analiza kliniczna.....	97
11.2. Analiza ekonomiczna	97
11.3. Analiza wpływu na budżet.....	98
12. BIBLIOGRAFIA	99
13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....	106

14. ANEKS	108
14.1. Skala CIRS (ocena obecności chorób współistniejących)	108

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
Allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEND	Bendamustyna
BCR	Receptory komórek (limfocytów) B (<i>B-cell Antigen Receptor</i>)
bd	Brak danych
BID	Dwa razy na dobę (<i>łac. Bis in die</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca/leczenie objawowe (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH/pCODR	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health/Pan-Canadian Oncology Drug Review</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CIRS	Skala oceny chorób współistniejących (<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic lymphocytic leukemia</i>)
CLB	Chlorambucyl
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CTH	Chemioterapia
Del(17p)	Delecja 17p
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Study Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FC	Schemat chemioterapii złożony z fludarabiny i cyklofosfamidu
FCR	Schemat immunochemioterapii złożony z fludarabiny i cyklofosfamidu i rytuksymabu
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GCLLSG	Niemiecka grupa ds. badań przewlekłej białaczki limfocytowej (<i>German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)

HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IDL	Idelalizy
IGHV	Geny kodujące zmienne części łańcuchów ciężkich (<i>Immunoglobulin heavy chain variable region</i>)
Immuno-CTH	Immunochemioterapia
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
iwCLL	Międzynarodowe warsztaty CLL (<i>International Workshop on CLL</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
mTP53	Mutacja TP53
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność pacjentów
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniaki nieziarnicze (<i>Non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane, kliniczne lub obserwacyjne (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
ND	Nie dotyczy
NS	Wynik nieistotny statystycznie (<i>Statistically insignificant</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
OB	Okres obserwacji
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)

OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PICO	Akromim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-free survival</i>)
PLC	Placebo
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QD	Raz na dobę (<i>fac. quaque die</i>)
QOL	Jakość życia (<i>Quality Of Life</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTX	Rytuksymab (<i>Rituximab</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie(a) niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SDi	Stabilna choroba (<i>Stable disease</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TEAE	Działanie(a) niepożądane występujące podczas stosowanej terapii (<i>Treatment-emergent adverse event(s)</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie idelalizybu (Zydelig®) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu leczenia I linii.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu rejestracyjnego i refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. prezentację opcji terapeutycznych: idelalizybu i wskazanych dla niego komparatorów.
5. wstępną analizę kliniczną,
6. definiowanie PICO wraz z wyborem opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać idelalizyby w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęstszym rodzajem białaczki diagnozowanym w krajach Europy Zachodniej, ze współczynnikiem zachorowalności 4/100 000 na rok. W Polsce w roku 2012 białaczkę limfocytową zdiagnozowano u ponad 1 650 chorych, natomiast ponad 1 250 osób zmarło z powodu tej choroby. Zgodnie z informacjami Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), CLL stanowi około 70% białacek limfocytowych. Choroba ma charakter przewlekły. Szacuje się, że około 1/3 pacjentów ze zdiagnozowaną CLL nigdy nie będzie wymagało leczenia z tego powodu, natomiast pozostali będą musieli zostać poddani terapii przeciwbiałaczkowej, aczkolwiek w różnym okresie czasu od rozpoznania. Mimo obecności wielu schematów leczenia możliwych do zastosowania w terapii CLL, takich jak schematy chemioterapii zawierające rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną, bendamustyną lub chlorambucylem, istnieje wąska grupa chorych, u których dostępne obecnie w Polsce terapie wykazują niską skuteczność. Są to pacjenci z aberracjami cytogenetycznymi – delecją 17p i/lub mutacją genu TP53. Dowiedziono, że pacjenci z tego rodzaju aberracjami genetycznymi źle odpowiadają na standardowe leczenie zawierające m.in. fludarabinę, chlorambucyl czy bendamustynę. Z tego względu rokowanie u tych pacjentów jest niekorzystne, a ich czas przeżycia jest o wiele krótszy niż chorych bez powyższych aberracji. Aktualne europejskie wytyczne leczenia CLL zalecają, by w przypadku obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 stosować inhibitory

receptora komórek B (BCR). Jedną z tego rodzaju substancji jest idelalizyb – inhibitor kinazy 3-fosfatydilinozytolowej δ (PI3K δ), którego działanie polega na blokowaniu aktywności enzymu PI3K δ , co powoduje śmierć komórek zmienionych nowotworowo, a w konsekwencji opóźnienie lub zatrzymanie rozwoju choroby nowotworowej. Co istotne, idelalizyb wykazuje wysoką skuteczność u wszystkich pacjentów z CLL niezależnie od obecności aberracji cytogenetycznych, jak delecja 17p czy mutacja genu TP53.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Przewlekła białaczka limfocytowa (łac. *lymphadenosis leucaemica chronica*, ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL; ICD–10: C91.1, podgrupa białaczek limfatycznych/limfocytowych (ICD–10: C91)) jest chorobą nowotworową układu krwiotwórczego dotyczącą limfocytów B.

Istotą choroby jest naciek nieprawidłowych limfocytów B (komórki białaczki) do kluczowych organów, jak szpik kostny, śledziona, wątroba czy węzły chłonne, które zakłócają pracę ww organów, tj. powstawanie prawidłowych komórek limfatycznych, czerwonych krwinek i płytek krwi. Konsekwencją tego jest osłabienie:

- układu immunologicznego – poprzez zaburzenie wytwarzania prawidłowych limfocytów B produkujących przeciwciała, brak wystarczającej liczby normalnych białych krwinek (tzw. leukopenia), co zwiększa podatność na zachorowania i komplikuje leczenie,
- krwiotwórczego – poprzez zaburzenie wytwarzania czerwonych krwinek (anemia) i płytek krwi (trombocytopenia), nieraz rozwój reakcji autoimmunologicznej na krwinki czerwone prowadzącej do tzw. autoimmunologicznej anemii hemolitycznej. [1–4]

Według definicji z 2008 roku opracowanej przez WHO (*World Health Organization*) podczas międzynarodowych warsztatów CLL (*International Workshop on CLL*, iwCLL), choroba wyróżnia się:

- obecnością limfocytów B w liczbie co najmniej 5×10^9 na litr krwi obwodowej,
- obecnością w rozmazie krwi CLL komórek o charakterystycznym wyglądzie,
- klonalnością krążących limfocytów B, którą należy potwierdzić cytometrią przepływową. [5]

Szacuje się, że chorych z aberracjami cytogenetycznymi – delecją 17p (del(17p)) i/lub mutacją genu TP53 (mTP53) – wśród nowozdiagnozowanych pacjentów jest około 5–10%, natomiast wśród chorych już wcześniej leczonych z powodu CLL odsetek ten wzrasta do nawet 30%. [6] Obecność delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 wiąże się ze złym rokowaniem i zwiększoną opornością na chemioterapię. [7–10] Szczegółowe informacje o delecjach i mutacjach przedstawiono w Rozdz. 2.6.2 oraz 9.

2.2. Epidemiologia

Europa

CLL jest najczęstszym rodzajem białaczki diagnozowanym w krajach Europy Zachodniej, ze współczynnikiem zachorowalności 4/100 000 osób na rok. Współczynnik ten wzrasta do ponad

30/100 000 osób na rok dla populacji wiekowej powyżej 80 roku życia. Diagnoza CLL jest stawiana w przypadku 25% wszystkich białaczek, w tym 70% białaczek limfocytowych (C.91). [6, 11, 12]

Polska

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) podaje standaryzowany współczynnik zachorowalności sięgający 4,2/100 000 osób rocznie. Mężczyźni zapadają na białaczkę około 1,5–2 razy częściej niż kobiety, a mediana wieku rozpoznania CLL to 72 lata. W Polsce tylko 11% pacjentów z CLL w chwili rozpoznania choroby nie ukończyło 55 roku życia, natomiast 60% chorych w momencie diagnozy ma już 65 lat lub więcej. [6, 11, 13]

KRN nie udostępnia danych zawężonych do CLL (ICD C91.1), ale przedstawia dane kumulatywne dla białaczek limfocytowych (ICD C91), do których należy CLL (Tabela 1). Ostatnie pełne dane KRN za 2013 rok pokazują, że w Polsce białaczka limfocytowa występuje prawie dwukrotnie częściej u płci męskiej w porównaniu z płcią żeńską. Liczba zgonów zachowuje podobny trend. W roku 2013, u 2 234 chorych zdiagnozowano białaczkę limfocytową, natomiast 1 307 chorych zmarło z powodu tej choroby. Zgodnie z informacjami KRN, CLL (ICD C91.1) stanowi około 70% białaczek limfocytowych (ICD C91). [14, 15]

Tabela 1.
Liczba osób, standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce odnotowane dla białaczki limfocytowej (C91) w roku 2012 i 2013 KRN [14, 15]

Płeć	Liczba osób	Standaryzowany współczynnik
Zachorowania w 2012 roku		
Kobiety	691	2,4/100 000
Mężczyźni	968	4,1/100 000
Ogółem	1 659	3,8/100 000
Zgony w 2012 roku		
Kobiety	540	1,2/100 000
Mężczyźni	714	2,4/100 000
Ogółem	1 254	2,5/100 000
Zachorowania w 2013 roku		
Kobiety	977	3,7/100 000
Mężczyźni	1 257	6,4/100 000
Ogółem	2 234	4,9/100 000
Zgony w 2013 roku		
Kobiety	536	1,7/100 000
Mężczyźni	771	3,8/100 000
Ogółem	1 307	2,5/100 000

Centrum Onkologii w Warszawie przedstawia dane epidemiologiczne dotyczące zachorowań na CLL w Polsce kumulatywnie dla białaczek limfocytowych (ICD C91) bez wyszczególnienia podkodów dla CLL (ICD C91.1). Według raportu w 2014 roku w Polsce zarejestrowano 1989 przypadki białaczki

limfocytowej, w tym większość przypadków zachorowań u mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w 2014 roku sięgał 2,5/100 000 kobiet rocznie oraz 4,6/100 000 mężczyzn rocznie. W 2014 roku z powodu białaczek limfocytowych zmarło w Polsce 1201 chorych (Tabela 2). [16]

Tabela 2.

Liczba osób, standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce odnotowane dla białaczki limfocytowej (C91) w roku 2014, Raporty Centrum Onkologii w Warszawie [16]

Płeć	Liczba osób	Standaryzowany współczynnik
Zachorowania w 2014 roku		
Kobiety	828	2,5/100 000
Mężczyźni	1161	4,6/100 000
Ogółem	1989	bd
Zgony w 2014 roku		
Kobiety	502	1,0/100 000
Mężczyźni	699	2,2/100 000
Ogółem	1201	bd

Zgodnie z danymi NFZ udostępnionymi na potrzeby analizy weryfikacyjnej AOTMiT nr OT.4351.2.2016, liczba pacjentów z rozpoznaniem CLL (ICD C91.1) w Polsce w 2015 roku wyniosła 16 704 osoby, w tym 3342 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (Tabela 3). [17]

Tabela 3.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem CLL (C91.1) jako rozpoznanie główne lub współistniejące w Polsce w latach 2012–2015, AWA AOTMiT nr OT.4351.2.2016 [17]

Rok	Liczba pacjentów z CLL ^a	Liczba pacjentów z CLL, ≥1 linia leczenia CTH ^b
2012	12 656	3 251
2013	13 581	3 258
2014	15 742	3 382
2015	16 704	3 342

a) Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem CLL (C.91.1) jako rozpoznanie główne lub współistniejące.

b) Liczba pacjentów z rozpoznaniem CLL (C.91.1) jako rozpoznanie główne lub współistniejące, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia).

Częstość występowania delecji 17p i mutacji TP53

Według PTOK delecja 17p występuje u 5–10% pacjentów z nowozdiagnozowaną CLL oraz u około 30% chorych z nawrotową postacią choroby. Z kolei mutacja TP53 występuje u 5% pacjentów z nowozdiagnozowaną CLL i u około 10% z nawrotową postacią choroby. [6] W polskim badaniu dotyczącym czynników prognostycznych CLL przeprowadzonym w Klinice Hematologii i Transplantacji Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach uczestniczyło 46 pacjentów z rozpoznaniem CLL, wśród których odsetek mężczyzn wynosił 59%, a mediana wieku 60 lat. Niekorzystne aberracje cytogenetyczne zidentyfikowano u:

- 7% chorych – delecja 17p,
- 13% chorych – delecja 11q. [18]

2.3. Etiologia i patogeneza

Podejrzewa się, że przyczyny CLL mają podłoże genetyczne bądź środowiskowe. Jednak potencjalne czynniki genetyczne bądź epigenetyczne wywołujące CLL nie zostały jeszcze potwierdzone, a badania z zakresu wpływu środowiska na rozwój CLL dają niejednoznaczne wyniki. [19]

Zaobserwowano, że płeć męska charakteryzuje się większym ryzykiem wystąpienia CLL w porównaniu z płcią żeńską. Ponadto podejrzewa się, że ryzyko zachorowania na CLL może zwiększać fakt wystąpienia choroby u krewnych. Analiza szwedzkich danych statystycznych z lat 1958–1998 wykazała zwiększone ryzyko zachorowania na CLL wśród rodziców i rodzeństwa osoby chorej na CLL (prawie 8-krotnie zwiększone ryzyko) oraz u dzieci osób chorych na CLL (7-krotnie zwiększone ryzyko). Ponadto zaobserwowano, że krewni chorego na CLL w momencie zdiagnozowania u nich CLL byli młodsi niż chorzy z CLL niepowiązanym rodzinnie. [19, 20]

Dane z amerykańskiej bazy danych epidemiologicznych pokazują różnice w częstości zachorowania na CLL pomiędzy grupami etnicznymi. Rasa kaukaska cechuje się najwyższym współczynnikiem zachorowania na CLL (w roku 2011: 4,3/100 000), natomiast rasa azjatycka najniższym (w roku 2011: 1,1/100 000). Badania zależności pomiędzy zachorowalnością na CLL a elementami diety (spożywaniem mięsa, owoców, warzyw itp.), paleniem papierosów, spożyciem alkoholu czy poziomem wykształcenia prowadzone prospektywnie nie wykazały żadnych istotnych statystycznie powiązań. Wskazano jednak na wysokie BMI jako czynnik ryzyka zachorowania na CLL ($35 < \text{BMI} \leq 50$). [21, 22]

W literaturze naukowej pojawiło się kilka modeli molekularnych charakteryzujących prawdopodobną patogenezę CLL, aczkolwiek żaden z nich nie uzyskał dotychczas powszechnej akceptacji. Podobnie nie zostały jeszcze w sposób jednoznaczny zidentyfikowane zdarzenia (mutacje, wpływ środowiska) prowokujące nowotworzenie limfocytów B. Komórki białaczki proliferują głównie w tkankach limfatycznych w tzw. ośrodkach proliferacyjnych, natomiast we krwi obwodowej znajdują się w stanie spoczynkowym. Komórki CLL zwiększają swoją liczebność kumulując jednocześnie mutacje, które przyczyniają się do dalszej (niekontrolowanej już) proliferacji i uniewrażliwiają komórki CLL na sygnały środowiskowe o charakterze inhibitującym bądź indukującym śmierć komórkową (sygnały pro-apoptotyczne). [23, 24]

2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

Aby potwierdzić rozpoznanie CLL, należy w badaniu morfologii krwi obwodowej stwierdzić:

- monoklonalną limfocytozę B-komórkową trwającą co najmniej 3 miesiące o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub
- bez względu na wysokość limfocytozy we krwi obwodowej obecność w niej cytopenii wtórnej do zajęcia szpiku przez komórki białaczkowe. [6]

Według zaktualizowanej w 2016 roku klasyfikacji WHO, dokonanie diagnozy CLL nie może być oparte jedynie na obecności cytopenii lub obecności objawów związanych z chorobą. Konieczne jest potwierdzenie limfocytozy B-komórkowej wynoszącej powyżej $5 \times 10^9/l$. [25]

Limfocyty B typowe dla białaczki odróżnia się od pozostałych komórek m.in. poprzez rozbieżności w ekspresji białek powierzchniowych (fenotyp). Fenotyp immunologiczny limfocytów B białaczki wykazuje koekspresję antygenów powierzchniowych T-limfocytów (CD5) i B-limfocytów (CD19, CD20 i CD23), weryfikowaną np. przez immunohistochemię czy cytometrię przepływową. W odróżnieniu od nienowotworowych limfocytów B, poziom ekspresji białek CD20 i CD79b jest mniejszy w komórkach CLL. Ponadto, ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin (przeciwciał) w komórkach białaczki jest ograniczona do rodzajów κ i λ . [5, 12, 26]

Do diagnostyki CLL stosuje się:

- badania morfologicznie krwi i cytometrię przepływową; badania te są stosowane do określenia profilu i liczby krwinek, jak i przeciwciał, a także poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH), bilirubiny i innych markerów osocza,
- biopsję szpiku kostnego; nie jest ona niezbędna do diagnozy CLL, ale wymagana przed inicjacją terapii celem identyfikacji czynników wpływających na cytopenię; biopsja pozwala też na ocenę stopnia nacieku komórek białaczkowych do szpiku,
- badania ultradźwiękowe, względnie tomografia komputerowa, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy; badania te dostarczają informacji o stanie węzłów chłonnych,
- badania serologiczne; ich celem jest wykluczenie (lub potwierdzenie) zakażeń wirusowych m.in. CMV, HIV i zapalenia wątroby typu B i C,
- metodę fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) w celu wykrycia delecji 17p, której obecność wpływa na rokowanie oraz plan leczenia. [12, 27]

Na podstawie otrzymanych wyników morfologicznych i badania stanu fizycznego pacjenta ocenia się stopień zaawansowania białaczki według ogólnie przyjętych systemów klasyfikacji tj. Rai lub Binet, opracowanych jeszcze w latach 70- i 80-tych ubiegłego wieku. [28, 29] Klasyfikacje te (Binet, zmodyfikowana skala Rai) przyporządkowują pacjentów do trzech grup odzwierciedlających stopień zaawansowania białaczki: wczesny, pośredni i zaawansowany (Tabela 4).

Tabela 4.
Stopień zaawansowania CLL według systemów klasyfikacji wg Rai i Binet [6, 12, 30]

Stopień zaawansowania	Parametr	Odsetek chorych w momencie diagnozy
Klasyfikacja Rai		
0	Limfocytoza bezwzględna $>5,0$ g/l	30%
I	Limfocytoza bezwzględna $>5,0$ g/l i limfadenopatia	25%
II	Limfocytoza bezwzględna $>5,0$ g/l i spleno-, i/lub hepatomegalia	25%
III	Limfocytoza bezwzględna $>5,0$ g/l i hemoglobina <11 g/dl	10%
IV	Limfocytoza bezwzględna $>5,0$ g/l i małopłytkowość >100 g/l	10%

Stopień zaawansowania	Parametr	Odsetek chorych w momencie diagnozy
Zmodyfikowana klasyfikacja Rai		
Niskie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l	30%
Pośrednie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia	50%
Wysokie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i hemoglobina <11 g/dl, i/lub małopłytkowość (<100 g/l)	20%
Klasyfikacja Binet		
A	Zajęcie do 2 obszarów tkanki chłonnej	60%
B	Zajęcie więcej niż 2 obszarów tkanki chłonnej	30%
C	Hemoglobina <10 g/dl i/lub małopłytkowość <100 g/l	10%

Z uwagi na różnorodność klinicznego przebiegu choroby, jak i rozwój technologiczny umożliwiający bardziej szczegółowe charakteryzowanie CLL, obecnie intensywnie postępuje rozwój nowych skal stratyfikacji CLL (np. przez *German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group*; GCLLSG), które uwzględniają współcześnie zidentyfikowane parametry prognostyczne, takie jak:

- markery osocza: LDH, kinaza tymidynowa czy $\beta 2$ -mikroglobulina,
- markery genetyczne: mutacje w genie TP53, delecje 17p i 11q, czy stopień zmutowania genu części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV),
- czynniki fizyczne związane z pacjentem: płeć męska, wiek >65 lat, czy ogólny stan zdrowia według skali sprawności ECOG¹ (*Eastern Cooperative Study Group*). [32]

Poniżej zaprezentowano skalę punktową opracowaną przez GCLLSG, uwzględniającą większą liczbę czynników prognostycznych, w tym markery biochemiczne i cytogenetyczne (Tabela 5).

Tabela 5.
Skala oceny stopnia zaawansowania CLL wg GCLLSG [32, 33]

Parametr	Punktacja
Delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 [del(17p)]	6
Kinaza tymidynowa osocza >10 U/l	2
$\beta 2$-makroglobulina >3,5 mg/l	2
$\beta 2$-makroglobulina 1,7 – 3,5 mg/l	1
Niezmutowany gen zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV)	1
Wynik w skali ECOG >0	1
Delecja dłuższego ramienia chromosomu 11 [del(11q)]	1
Płeć męska	1
Wiek >60 lat	1

¹ Skala sprawności wg ECOG:

0 – prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń

1 – obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy

2 – zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia

3 – ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia

4 – konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby

5 – zgon [31]

Parametr	Punktacja	
Stopień zaawansowania i kategoria ryzyka	Punktacja	Odsetek chorych w momencie diagnozy
Niska	0–2	25%
Średnia	3–5	38%
Wysoka	6–10	34%
Bardzo wysoka	11–14	4%

2.5. Przebieg choroby

CLL jest chorobą przewlekłą o zróżnicowanym przebiegu i u ponad połowy pacjentów rozwija się bezobjawowo. Do rozpoznania choroby dochodzi najczęściej podczas kontrolnych badań morfologicznych, których rezultatem jest wykazanie limfocytozy (zwiększonej liczby limfocytów). Ponadto, w rozmazie krwi można zaobserwować komórki białaczkowe, których charakterystyczny wygląd stał się według wytycznych WHO determinantą w diagnozie CLL. [4, 5]

Pozostali pacjenci mogą skarżyć się na objawy kojarzone z infekcją, takie jak trwająca ponad 2 tygodnie gorączka, zwiększona potliwość (zwłaszcza w nocy), osłabienie i podatność na zmęczenie. Nierzadko też występuje ból brzucha i uczucie pełności związane z powiększoną śledzioną (50% pacjentów). U około 90% chorych stwierdza się powiększone węzły chłonne, a u około 14% powiększoną wątrobę. Zajęcie narządów pozalimfatycznych ma miejsce u około 5% chorych i najczęściej dotyczy skóry. [30]

Najczęstszymi powikłaniami CLL są zakażenia i cytopenie autoimmunizacyjne. Zakażenia stanowią duże zagrożenie dla życia pacjenta, gdyż wiążą się z defektami immunologicznymi i ogólnie są bezpośrednią przyczyną około 50% zgonów u chorych na CLL. [6]

U 5%–15% chorych dochodzi natomiast do transformacji CLL (transformacja Richtera) w inny nowotwór układu chłonnego, głównie w nowotwór o typie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i rzadziej w B-komórkową białaczkę prolimfocytową lub chłoniaka Hodgkina. W takich okolicznościach nowotwór zwykle ma charakter agresywny i wykazuje zwiększoną oporność na chemioterapię. [6, 30]

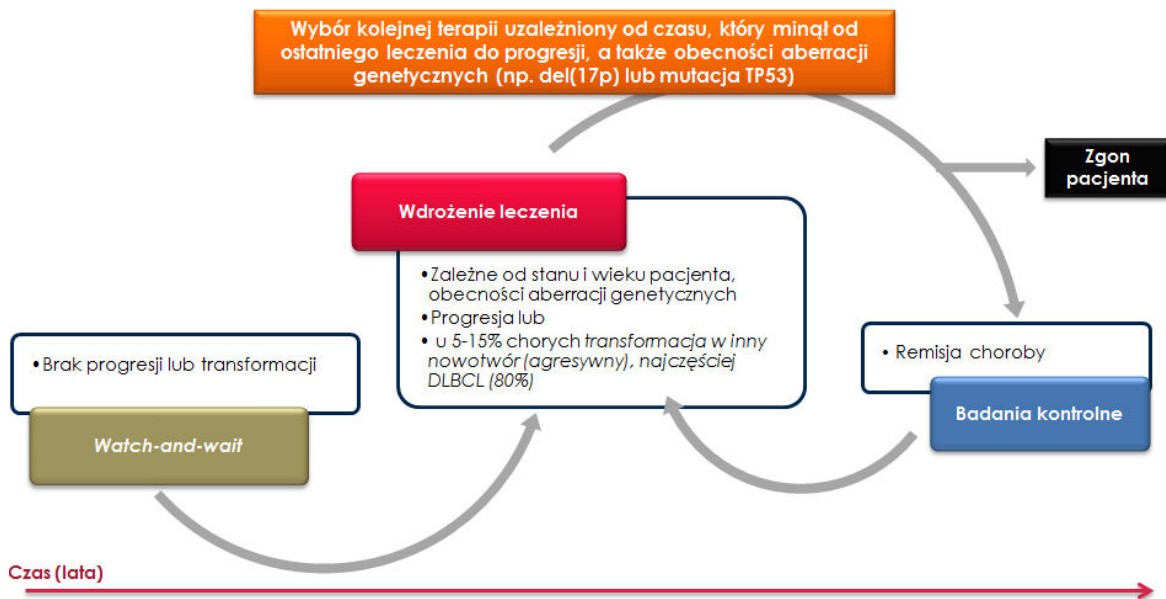
W związku z aberracjami układu odpornościowego, pacjenci są podatni na pojawienie się nowotworu wtórnego. Najczęściej występujące to rak skóry, rak płuc oraz czerniak. [6, 30]

W większości przypadków CLL jest chorobą nieuleczalną za wyjątkiem populacji około 10% pacjentów charakteryzujących się młodym wiekiem i dobrym stanem ogólnym, u których można – w przypadku zidentyfikowania dawcy – przeprowadzić allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych tzw. allo-HSCT (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*). Przeszczep ten obecnie jest jedyną metodą dającą szansę na pełne wyleczenie. U pozostałych pacjentów w zależności od stadium choroby i spełnienia kryteriów umożliwiających rozpoczęcie terapii (Rozdz.

2.7.1) podejmuje się leczenie mające na celu uzyskanie całkowitej remisji, przedłużenie całkowitej remisji i całkowitego czasu przeżycia. U pozostałych pacjentów którzy nie spełniają kryteriów rozpoczęcia leczenia stosuje się strategię obserwacji (ang. *watch and wait*), a leczenie inicjuje się dopiero wówczas, gdy zostaną spełnione odpowiednie kryteria (Rozdz. 2.7.1). Poszczególne linie leczenia mogą być poprzedzane okresami remisji (częściowej, całkowitej; Rysunek 1). [6]

Na przebieg choroby mają także wpływ występujące aberracje cytogenetyczne, które opisano w Rozdz. 2.6.2 oraz 9.

Rysunek 1.
Przebieg CLL [opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK [6]]

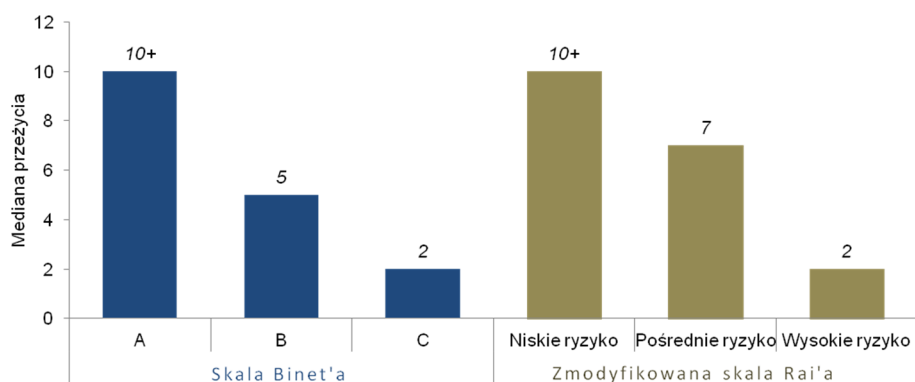


2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne

2.6.1. Rokowanie w CLL

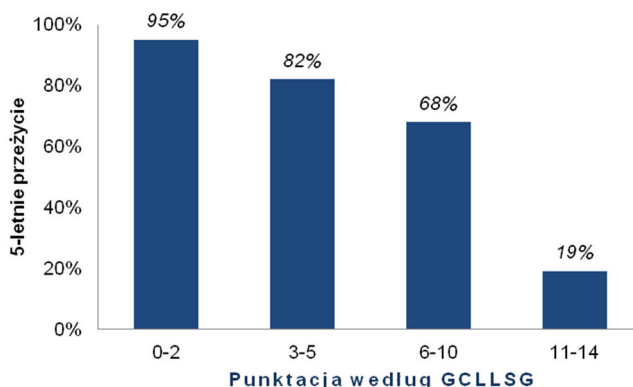
Rokowanie u chorego zależy od oceny stopnia zaawansowania CLL, która determinowana jest przez podstawowe czynniki (klasyfikacja Rai i Binet), bądź bardziej współczesne parametry diagnostyczne (skala GCCLSG) opisane powyżej (Rozdz. 2.4). Pacjenci dotknięci limfocytową bezwzględną (klasyfikacja Rai: 0, a na skali zmodyfikowanej: niskie ryzyko), bądź chorzy u których komórki białaczki objęły do 2 obszarów tkanki chłonnej (klasyfikacja Binet: A), charakteryzują się najdłuższym przeżyciem, wynoszącym co najmniej 10 lat (Rysunek 2). [6, 28–30]

Rysunek 2.
Mediana przeżycia [lata] pacjentów z CLL według skali Rai i Binet [12, 30]



Zgodnie z oceną w skali GLCCSG 95% pacjentów z CLL o niskim ryzyku przeżywa 5 lat. Im bardziej obciążony ryzykiem pacjent, tym niższe odsetki 5-letnich przeżyć (Rysunek 3). [32, 33]

Rysunek 3.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z CLL według skali GCLLSG [32, 33]



W Polsce w latach 2000–2005 obserwowano nieznaczną poprawę rokowania odnośnie 5-letniego przeżycia u chorych z białaczką limfocytową (ICD-10: C91). Korzystne trendy dotyczyły zarówno populacji mężczyzn, jak i kobiet (Tabela 6). [34]

Tabela 6.
5-letnia przeżywalność pacjentów z białaczką limfocytową (C91) według KRN [34]

Lata	Mężczyźni	Kobiety
2000–2002	43,9%	49,1%
2003–2005	50,5%	54,4%

Na podstawie danych NFZ udostępnionych na potrzeby analizy weryfikacyjnej AOTMiT nr OT.4351.2.2016 przeprowadzono analizę przeżycia pacjentów z rozpoznaniem CLL raportowanym jako rozpoznanie główne lub współistniejące. Analiza przeżycia przeprowadzona przez AOTMiT uwzględnia dane dotyczące 26 641 pacjentów z okresu od 2012 do 2015 roku, u których wykonano co najmniej jedno świadczenie związane z rozpoznaniem CLL (ICD C91.1). Krzywa przeżycia obejmuje wszystkich pacjentów leczonych w Polsce niezależnie od ciężkości choroby oraz linii leczenia (Rysunek 4). [17]

Rysunek 4.

Krzywa przeżycia pacjentów z CLL w Polsce (źródło rysunku: AWA AOTMiT nr OT.4351.2.2016 [17])



2.6.2. Czynniki rokownicze w CLL

W ostatnich latach zidentyfikowano szereg czynników prognostycznych, których obecność ma wpływ na rokowanie pacjenta oraz kliniczną heterogeniczność CLL. Do zidentyfikowanych czynników należą m.in. markery immunofenotypowe (ZAP-70 i CD38) oceniane za pomocą cytometrii przepływowej, stan hipermutacji somatycznej genów IGHV i aberracje cytogenetyczne w komórkach białaczkowych.

Do niedawna markery ZAP-70 i CD38 oceniano wspólnie z uwagi na domniemaną korelację między ekspresją ZAP-70 a wzrostem aktywności CD38. Ostatnie doniesienia wskazują jednak, że te zjawiska wydają się być niezależne. ZAP-70 (ang. *zeta associated protein*) to niereceptorowa białkowa kinaza tyrozynowa o masie 70 kDa, która reguluje transport jądrowo-cytoplazmatyczny. Ekspresja formy niezmutowanej ZAP-70 (tzw. ZAP+) u chorych na CLL koreluje z ich gorszym rokowaniem. Z kolei, CD38 występuje powszechnie w błonie komórek pochodzących z linii mieloidalnej, a jego ekspresja u chorych na CLL jest związana z krótszym czasem przeżycia całkowitego oraz gorszą odpowiedzią na leczenie. [35]

Stan mutacji genów kodujących zmienne części łańcuchów ciężkich (IGHV, ang. *immunoglobulin heavy chain variable region*) stanowi kolejny czynnik prognostyczny. Niezmutowany IGHV związany jest z agresywniejszą formą CLL, mniejszą podatnością na leczenie, a ponadto łączy się z większą liczbą aberracji cytogenetycznych. Chorzy ze zmutowaną postacią IGHV mają dłuższą medianę przeżycia i często nie wymagają leczenia przez długi okres czasu. [6, 35]

Wśród najczęstszych aberracji genetycznych u chorych z CLL występują delecje chromosomalne (delecja 6p, 11q, 13q czy 17p), zwielokrotnienie kopii chromosomu (trisomia 12), mutacje (TP53), czy rzadziej występujące – translokacje. Niektóre aberracje, takie jak del(11q) czy del(17p), mają potwierdzone znaczenie prognostyczne. [36]

Delecję w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 11 (del(11q)) obserwuje się u 5–20% chorych na CLL. Najczęściej jest ona związana z wystąpieniem mutacji w genie ATM lub w sąsiadującym BIRC3.

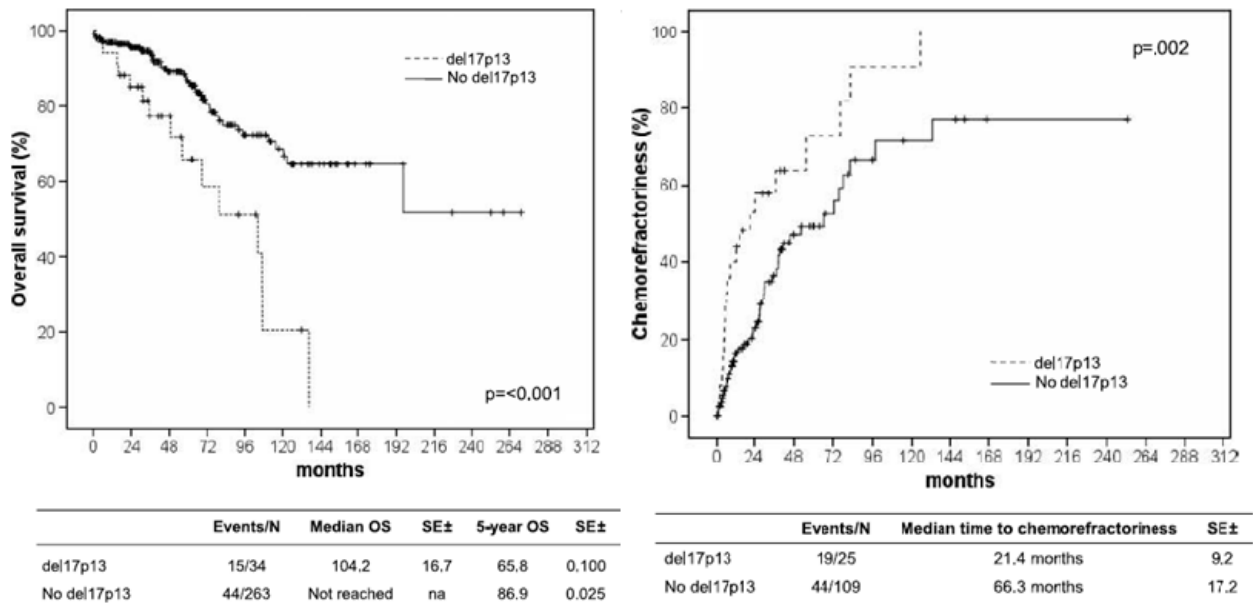
Mutacje w obrębie BIRC3 występują u 5% pacjentów w momencie diagnozy, natomiast u pacjentów wykazujących oporność na fludarabinę ten odsetek rośnie do 24%. Obecność mutacji dotyczących ATM wydaje się w większym stopniu odpowiadać za słabszą odpowiedź na leczenie I linii, co z kolei skraca przeżycie całkowite pacjenta i przeżycie wolne od progresji, aniżeli mutacje BIRC3. [37]

Szacuje się, że delecją krótkiego odcinka ramienia chromosomu 17 (del(17p)) dotkniętych jest 3–8% chorych na CLL w momencie diagnozy. U osób z oporną postacią CLL oraz uprzednio leczonych chemioterapią odsetek osób z del(17p) sięga 30%. Pacjenci z del(17p) nabytą w procesie leczenia cechują się krótszym przeżyciem całkowitym (1–1,5 roku), w porównaniu do pacjentów (4–5 lat), u których zidentyfikowano del(17p) na wczesnym etapie rozpoznania. [37] Ponadto, na krótkim ramieniu chromosomu 17 (17p) znajduje się m.in. gen TP53, który koduje białko supresorowe p53 odpowiadające za regulację podziału komórkowego. Utrata funkcjonalnego białka p53 prowadzi do deregulacji cyklu komórkowy, skutkując transformacją nowotworową i proliferacją komórek. U ponad 80% pacjentów z del(17p) obserwuje się mutacje w obrębie genu TP53. Chorzy z mutacją TP53 lub del(17p) mają znacząco gorsze rokowanie (krótsze OS, PFS, słabsza odpowiedź na leczenie) niż chorzy nieobarczeni tymi aberracjami (Rysunek 5, Rysunek 6). [38] Mutacje w obrębie genu p53 powiązane są z brakiem odpowiedzi na terapię z użyciem czynników alkilujących lub analogów puryn. Często też (>75% przypadków) u pacjentów z delecją 17p obserwuje się mutację w obrębie drugiej kopii genu TP53. [6–10, 37]

Spośród wspomnianych powyżej czynników ryzyka z klinicznego punktu widzenia największe znaczenie mają delecja 17p oraz mutacja TP53. Szczegółowa ocena wpływu powyższych aberracji cytogenetycznych została przeprowadzona w ramach wstępnej analizy klinicznej (Rozdz. 9).

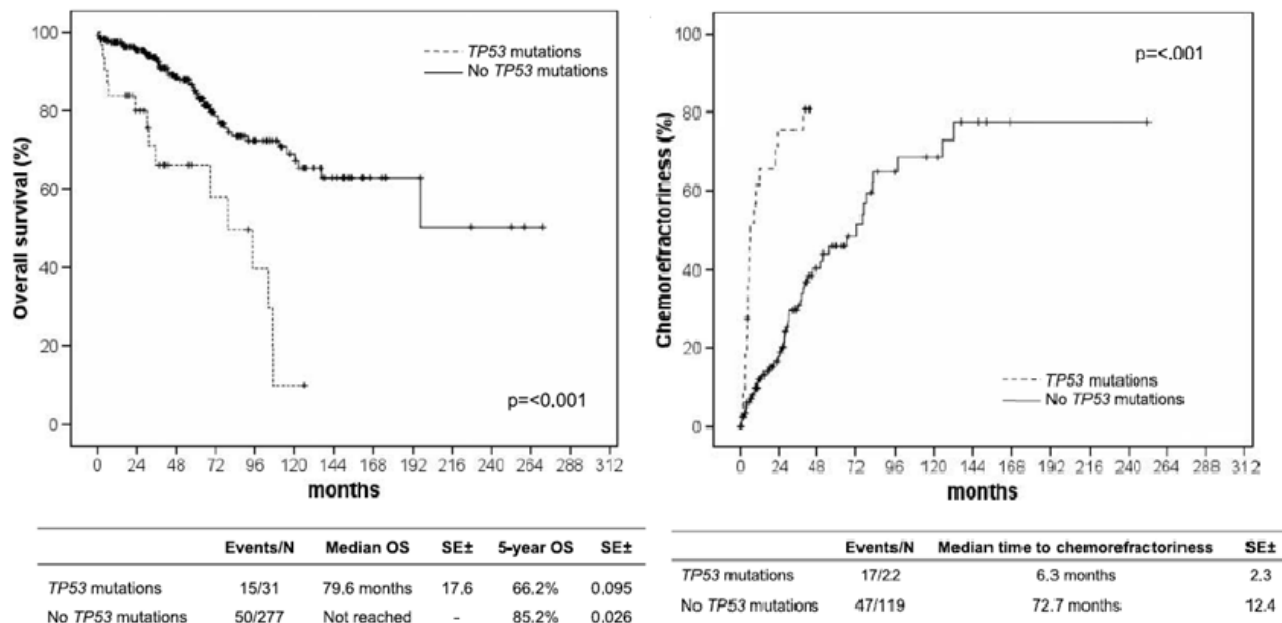
Rysunek 5.

Przeżycie całkowite oraz pojawienie się oporności na chemioterapię zawierającą fludarabinę lub czynnik alkilujący u chorych na CLL w zależności od obecności delecji 17p (źródło rysunku: Rossi 2009 [38])



Rysunek 6.

Przeżycie całkowite oraz pojawienie się oporności na chemioterapię zawierającą fludarabinę lub czynnik alkilujący u chorych na CLL w zależności od obecności mutacji TP53 (źródło rysunku: Rossi 2009 [38])



2.7. Leczenie

2.7.1. Kryteria rozpoczęcia leczenia

Decyzja o rozpoczęciu terapii CLL jest podejmowana w zależności od stopnia zaawansowania i formy choroby (iwCLL, Tabela 7) [5], jak i występujących objawów (PTOK) [6].

W przypadku nieaktywnej choroby o niskim ryzyku (Rai=0, Binet=A) pacjent pozostaje wyłącznie pod obserwacją (tzw. strategia „*watch and wait*”). Rozpoczęcie leczenia zaleca się chorym na CLL w stadium zaawansowanym (stopień C/III w klasyfikacji Binet/Rai), a także w przypadku choroby o niższym stopniu zaawansowania, ale w formie postępującej/objawowej (Tabela 7). [6]

Tabela 7.
Rekomendacje iwCLL odnośnie rozpoczęcia leczenia u pacjentów CLL o różnym stopniu zaawansowania choroby [5]

Stopień zaawansowania choroby	Leczenie
Wg Rai – 0; Binet – A	Niewskazane (strategia „ <i>watch and wait</i> ”)
Wg Rai – I i II; Binet – B	Zalecane tylko w przypadku postępującej formy choroby
Wg Rai – III i IV; Binet – C	Wskazane
Aktywna / postępująca forma CLL	Wskazane
Nieaktywna / niepostępująca forma CLL	Niewskazane (strategia „ <i>watch and wait</i> ”)

Na podstawie wytycznych PTOK, opartych na kryteriach opracowanych przez iwCLL, rozpoczęcie leczenia jest rekomendowane u chorych z aktywną (objawową lub progresywną) formą CLL, u których występują:

1. postępująca niewydolność szpiku objawiająca się pojawieniem lub nasileniem niedokrwistości i/lub małopłytkowości,
2. masywna (>6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępująca, lub objawowa splenomegalia,
3. masywna (największy wymiar >10 cm) lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia,
4. postępująca limfocytoza definiowana jako wzrost powyżej 50% w ciągu 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy <6 miesięcy; jeśli występuje jako wyłączna nieprawidłowość przy wyjściowej limfocytozie <30×10⁹/l, nie powinna być traktowana jako kryterium rozpoczęcia terapii,
5. autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub małopłytkowość odporne na terapię kortykosteroidami i inne standardowe leczenie,
6. objawy ogólne (przynajmniej jeden z poniższych):
 - a. gorączka (>38°C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie bez obecności infekcji,
 - b. poty nocne utrzymujące się przez ≥1 miesiąc bez obecności infekcji,
 - c. chudnięcie, tj. utrata ≥10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy,
 - d. upośledzenie stanu ogólnego w stopniu >1 wg kryteriów ECOG. [6]

PTOK nie podaje liczby cytowanych objawów które muszą być rozpoznane u pacjenta celem inicjacji leczenia, natomiast według kryteriów iwCLL, wystarczającym jest, że pacjent wykazuje jeden z powyższych objawów. [5, 6]

Przy wyborze opcji terapeutycznej należy uwzględniać wiek, stan ogólny chorego, ocenę stopnia zaawansowania CLL, ocenę chorób współistniejących według klasyfikacji CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*, Aneks, Rozdz. 14.1) lub Charlson'a (*Charlson Comorbidity Index, CCI*), jak i identyfikacji ewentualnych oporności i/ nietolerancji względem proponowanych schematów chemioterapii czy immunochemioterapii. [6]

Skuteczność większości stosowanych schematów chemioterapii nie została wystarczająco przebadana u chorych z CLL będących w podeszłym wieku, ze względu na stosunkowo niewielki odsetek osób starszych uczestniczących w badaniach klinicznych. Grupa GCLLSG podjęła się opracowania systemu stratyfikacyjnego umożliwiającego przypisanie optymalnego schematu leczenia dla starszych pacjentów w zależności od ich stanu ogólnego oraz zaawansowania choroby (Tabela 8). Rekomendacje oparto głównie na wynikach zebranych z badań klinicznych przeprowadzonych przez grupę GCLLSG. [39]

Tabela 8.
Rekomendacje leczenia starszych pacjentów w zależności od ich stanu fizycznego i zdrowotnego [39]

Stadium choroby	Cechy grupy	Leczenie
Pacjent w dobrym stanie ogólnym – Fit patient („Go go”)		
Nieleczona CLL	Starszy pacjent w bardzo dobrym stanie fizycznym i zdrowotnym, bez znaczących schorzeń współistniejących; intensywne leczenie, które może przynieść długotrwałą remisję	Schemat FCR
Nieleczona CLL (z nieaktywnym p53)		ALM
CLL w nawrocie		Schemat FCR, PCR, BR, R-CHOP, ALM
Pacjent w umiarkowanym stanie ogólnym – Unfit patient („Slow go”)		
Nieleczona CLL	Starsi pacjenci w średnim stanie fizycznym i zdrowotnym cierpiący na znaczące schorzenia współistniejące; mniej intensywne leczenie mające głównie na celu zapobieżenie progresji choroby	CLB, niska dawka F, niska dawka FC, B
Nieleczona CLL (z nieaktywnym p53)		ALM
CLL w nawrocie		Niska dawka F, niska dawka FC, B
Pacjent w złym stanie – Frail patient („No go”)		
Nieleczona i w nawrocie CLL	Starsi pacjenci w złym stanie fizycznym i zdrowotnym oraz z ciężkimi schorzeniami współistniejącymi; leczenie ma charakter paliatywny	BSC

B – bendamustyna; BR – bendamustyna i rytuksymab; ALM – alemtuzumab; CLB – chlorambucyl; F – fludarabina; FC – fludarabina i cyklofosfamid; FCR – fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab; PCR – pentostatyna, cyklofosfamid i rytuksymab; R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; BSC – (ang. *best supportive care*) opieka paliatywna

2.7.2. Ocena nieprawidłowości genetycznych

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2013), ocena nieprawidłowości genetycznych, zwłaszcza w zakresie del17p (TP53), powinna być przeprowadzona za pomocą cytogenetycznej metody prążkowej lub analizy metodą FISH (*fluorescent in situ hybridization*) i powinna obejmować **wszystkich chorych rozpoczynających leczenie**. Pozostałe biomarkery rokownicze, w tym del13q14, del11q, trisomia chromosomu 12., stan hipermutacji IGHV, sekwencje IGHV 3-21 oraz ekspresja ZAP-70 i CD38, nie mają większego znaczenia praktycznego i tym samym ich ocena nie jest obligatoryjna. Podobnie nie są obecnie dostępne wystandaryzowane testy i metody oceny stanu mutacji genu TP53, dlatego parametr ten, choć wydaje się bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia, nie jest rutynowo oceniany. [6]

2.7.3. Metody leczenia

Wobec pacjentów spełniających kryteria leczenia, możliwe jest zastosowanie następujących metod terapii:

- terapie celowane,
- chemioterapia (CTH),
- terapia przeciwciałami monoklonalnymi,
- immunochemioterapia (immuno-CTH),
- radioterapia (RTH),
- przeszczep komórek macierzystych.

Terapie celowane

Terapie celowane polegają na stosowaniu czynników specyficznym nakierowanych na komórki nowotworowe. Przykładem tego rodzaju terapii są leki będące inhibitorami receptorów limfocytów B (BCR, ang. *B-cell Antigen Receptor*):

- idelalizyb – jest inhibitorem kinazy 3-fosfatydyloinozytolowej δ (PI3K δ); kinaza ta jest białkiem enzymatycznym w łańcuchu sygnałowym inicjowanym przez receptor limfocytów B, BCR (ang. *B-cell Antigen Receptor*); PI3K δ charakteryzuje się podwyższoną aktywnością w komórkach CLL, przyczyniając się do kierowania komórek CLL do szpiku i tkanek limfatycznych (*homing*), jak i ich przetrwania (*pro-survival*); idelalizyb blokując PI3K δ , zakłóca transmisję sygnału z BCR, indukując tzw. śmierć komórkową (apoptoza) w komórkach białaczkowych; działanie idelalizybu jest niezależne od obecności aberracji chromosomalnych, jak del(11q) i del(17p), czy statusu mutacyjnego IgVH; stosuje się go w skojarzeniu z rytuksymabem przez pierwsze kilka cykli, a następnie w monoterapii,
- ibrutynib – jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK); tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK; badania przedkliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B; stosuje się go w monoterapii. [4, 40, 41]

Chemioterapia

Chemioterapia przeprowadzana jest w cyklach kilkutygodniowych. Najczęściej podawanymi w jej ramach substancjami są:

- analogi puryn, jak fludarabina (najczęściej stosowana), pentostatyna i kladrybina,
- czynniki alkilujące, jak chlorambucyl, bendamustyna i cyklofosfamid; czynniki alkilujące często są podawane równocześnie z analogami puryn, kortykosteroidami czy przeciwciałami monoklonalnymi (rytuksymab),
- kortykosteroidy, jak prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon,
- inne: doksorubicyna, metotreksat, winkrystyna, etopozyd, cytarabina.

Leczenie chemioterapeutyczne może być przeprowadzane w postaci monoterapii lub w ramach terapii wielolekowej. Przy braku przeciwwskazań do stosowania, w monoterapii rekomendowane są chlorambucyl, fludarabina czy bendamustyna. Schematy wielolekowe opierają się na równoległym stosowaniu kilku chemioterapeutyków z różnych grup (np. fludarabina z cyklofosfamidem, kladrybina z cyklofosfamidem). Istnieje możliwość dodania do takich schematów przeciwciała monoklonalnego w ramach immunochemioterapii (opisanej poniżej). [6, 42]

Mechanizm leczenia chemioterapeutycznego opiera się na cytotoksycznym działaniu leków na komórki intensywnie dzielące się – komórki nowotworowe, ale też niestety zdrowe komórki układu krwiotwórczego, układu pokarmowego czy mieszków włosowych. Konsekwencją nierozróżniania

komórek zdrowych od nowotworowych jest szeroki zakres działań niepożądanych występujących u pacjenta. [4, 43]

Terapia przeciwciałami monoklonalnymi

Przeciwciała monoklonalne to przeciwciała wytwarzane metodami inżynierii molekularnej, stosowane jako leki do specyficznego rozpoznania i wiązania konkretnego antygeny, np. znajdującego się na białkach powierzchniowych komórek białaczki. Tak oznakowane komórki są skuteczniej identyfikowane, a następnie niszczone przez układ odpornościowy. Ze względu na antygen, który rozpoznają przeciwciała monoklonalne, można wyróżnić następujące grupy przeciwciał wykorzystywanych w leczeniu CLL:

- **CD-20** – czyli przeciwciała monoklonalne rozpoznające białko powierzchniowe CD-20; do tej grupy należą
 - rytuksymab – chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało złożone z ludzkich sekwencji stałych IgG1 oraz łańcuchów lekkich i ciężkich mysich sekwencji zmiennych; rytuksymab indukuje śmierć komórek z ekspresją CD20 w wyniku mechanizmów apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórek), cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, jak i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał,
 - obinutuzumab – rekombinowane, humanizowane przeciwciało glikozylowane typu II podklasy IgG1, którego fragment FcγRIII został zmodyfikowany w celu podniesienia powinowactwa immunoglobuliny do komórek efektorowych tj. komórki NK, makrofagi czy monocytów, co sprzyja procesom cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał,
 - ofatumumab – ludzkie przeciwciało podklasy IgG1, które po związaniu do antygeny CD20 prowadzi do lizy komórek na drodze cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, a także, poprzez rekrutację komórek NK, na drodze cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał,
- **CD-52** – czyli przeciwciała monoklonalne rozpoznające białko powierzchniowe CD-52; do tej grupy należy alemtuzumab, humanizowane przeciwciało podklasy IgG1 kappa, które zawiera regiony zmienne oraz stałe ludzkiego przeciwciała, a także regiony komplementarności ze szczurzego przeciwciała monoklonalnego IgG2a; alemtuzumab wiąże się do CD52 obecnego na powierzchni limfocytów T oraz B powodując ich cytolizę komórkową na drodze zależnej od przeciwciał i układu dopełniacza. [4, 44–47]

CD-20 jest białkiem występującym w błonie komórkowej limfocytów B w fazie dojrzewania, tzn. zanim nabędą zdolność sekrecji przeciwciał. Wiązanie się przeciwciał anti-CD20 do docelowego białka CD-20 skutkuje eliminacją B-komórek z ekspresją CD-20 poprzez stymulację procesów m.in. śmierci komórkowej (tzw. apoptozę), cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) czy cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza (ang. *complement-dependent cytotoxicity*). [48]

Immunochemioterapia

Immunochemioterapia (immuno-CTH) jest przykładem leczenia skojarzonego, polegającego na powiązaniu odrębnych rodzajów metod terapeutycznych tj. chemioterapii z przeciwciałami monoklonalnymi. Badania kliniczne pokazują, że przeciwciała wykazują również znaczący efekt kliniczny w powiązaniu ze związkami chemicznymi, jak np. nukleozydy purynowe (np. fludarabina), względem przeżycia bez progresji, przeżycia całkowitego czy częstości całkowitych remisji. Przykładem immuno-CTH w leczeniu CLL jest schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab). [49]

Radioterapia

Radioterapia nie jest często stosowaną metodą leczenia CLL. Sięga się po nią w szczególnych sytuacjach, np. w przypadku powiększonej śledzony, której rozmiar zaburza funkcjonowanie sąsiadujących organów, a także u pacjentów z bólem wynikającym z rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych w szpiku kostnym. Znajduje również zastosowanie w etapie wstępnym przed transplantacją komórek macierzystych. [4]

Przeszczep komórek macierzystych

Transplantacja komórek macierzystych może być przeprowadzona z wykorzystaniem komórek macierzystych pochodzących z krwi obwodowej (tzw. *peripheral blood stem cell transplant*, PBSCT), bądź ze szpiku kostnego dawcy lub pacjenta, które pobrano przed rozpoczęciem leczenia (tzw. *bone marrow transplant*, BMT), aby odtworzyć tkankę szpikową. W zależności od źródła pochodzenia komórek, transplantację określa się jako allogeniczną (komórki od dawcy, allo-HSCT) bądź autologiczną (komórki pacjenta, auto-HSCT). W przypadku pacjentów starszych, powyżej 55 roku życia, rekomenduje się tzw. mini-transplantację (*mini-transplant*) czyli przeszczep o zmniejszonej intensywności (*reduced-intensity transplant*, RIC), gdzie wstępnie stosuje się chemioterapię i radioterapię w zmniejszonych dawkach, po czym dokonuje się allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. Komórki te mają odbudować układ immunologiczny, który następnie będzie rozpoznawał komórki rakowe jako obce i eliminował je. [4]

Na obecną chwilę allo-HSCT jest jedyną terapią dającą szansę wyleczenia CLL. Terapia ta jest wskazana u młodszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, dlatego też jest możliwa do przeprowadzenia jedynie u około 10% chorych z CLL. [6, 30]

2.7.4. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Podstawowe i powszechnie stosowane parametry oceny skuteczności terapii onkologicznej zestawiono poniżej (Tabela 9). Efektywność leczenia CLL w Polsce ocenia się według kryteriów opracowanych przez WHO/iwCLL, które zostały również przyjęte przez PTOK (Tabela 9). [5, 6]

Ponadto, nawrót choroby PTOK definiuje jako rozpoznanie postępującej CLL w czasie 6 miesięcy po całkowitej bądź częściowej remisji. Jeśli do nawrotu choroby doszło przed upływem 12 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego wyboru, to kolejny cykl leczenia należy oprzeć na zmodyfikowanym podejściu. Jeśli nawrót miał miejsce po ponad 12 miesiącach, to można powtórzyć leczenie pierwszego wyboru. [6] Z kolei rekomendacje PTHiT PALG 2014 i wytyczne ESMO 2015 określają dłuższe ramy czasowe remisji, które determinują wybór kolejnej linii leczenia. Powtórzenie leczenia I linii jest zalecane w przypadkach, kiedy czas trwania remisji przekroczył 12–24 mies. dla schematów chemioterapeutycznych oraz 24–36 mies. dla immunochemioterapii. [42, 50] Z kolei PTOK i PTHiT PALG są zgodne, że oporna CLL cechuje się brakiem odpowiedzi na terapię bądź nawrotem choroby w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia mającego doprowadzić do remisji. [6, 42]

Tabela 9.
Powszechnie stosowane parametry oceny skuteczności leczenia CLL zdefiniowane przez iwCLL i PTOK [3, 5, 6, 51]

Pojęcia	Skrót	Definicja / Kryteria do spełnienia
Ogólna odpowiedź na leczenie/ Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate/ objective response rate</i>)	ORR	Łączna częstość wystąpienia całkowitych i częściowych odpowiedzi: CR + PR
Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)	PFS	Czas od rozpoczęcia leczenia lub randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu ^a
Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)	OS	Czas od rozpoznania choroby, rozpoczęcia leczenia lub randomizacji do zgonu ^a
Definicje punktów końcowych opracowane dla CLL		
Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)	CR	Całkowita odpowiedź na leczenie charakteryzuje się spełnieniem <u>wszystkich</u> następujących kryteriów ocenionych 2 mies. po ukończeniu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Limfocytoza bezwzględna krwi obwodowej: ≤4,0 g/l; • Limfadenopatia i/lub spleno-/hepatomegalia: nieobecna; • Liczba granulocytów we krwi obwodowej: >1500 g/μl; • Liczba płytek we krwi obwodowej: >100 000/μl; • Hemoglobina: >11,0 g/dl; • Limfocyty w szp ku kostnym: <30% utkania, nietworzące grudek.
Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)	PR	Częściowa odpowiedź na leczenie charakteryzuje się spełnieniem <u>przynajmniej dwóch</u> kryteriów z poniższej listy obecnych przez >2 mies.: <ul style="list-style-type: none"> • Limfocytoza bezwzględna krwi obwodowej: spadek o ≥50%; • Limfadenopatia: spadek o ≥50%; • Splenomegalia: spadek o ≥50%; • Hepatomegalia: spadek o ≥50%; • Szpik kostny: 50% redukcja nacieku lub skupień B-limfocytów (ang. <i>B-lymphoid nodules</i>). <p>Oraz uzyskania <u>przynajmniej jednego</u> z poniższych wyników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba granulocytów we krwi obwodowej: >1500/μl; • Liczba płytek we krwi obwodowej: >100 000/μl lub wzrost o 50% względem wartości początkowej; • Hemoglobina: >11,0 g/dl lub wzrost o 50% względem wartości początkowej.

Pojęcia	Skrót	Definicja / Kryteria do spełnienia
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)	PD	Progresja choroby charakteryzuje się spełnieniem <u>przynajmniej jednego</u> z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • Limfocytoza bezwzględna krwi obwodowej: wzrost o $\geq 50\%$ z liczbą B limfocytów $\geq 5000/\mu\text{l}$; • Limfadenopatia: wzrost o $\geq 50\%$; • Spleno-/hepatomegalia: wzrost o $\geq 50\%$ lub rozpoznanie <i>de novo</i> spleno-/hepatomegalii; • Wystąpienie transformacji Richter'a; • Wystąpienie cytopenii zależnej od CLL; w tym progresja cytopenii po zakończeniu leczenia udokumentowana w 3 mies. po terapii przez spadek o 20g/l w poziomie hemoglobiny lub liczby płytek krwi o $>50\%$ a bo poniżej poziomu 100 000/μl.
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)	SDi	Stabilizacja choroby definiowana jest jako brak objawów progresji choroby (PD) oraz niez uzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.

a) Zastosowana w badaniu definicja punktu końcowego powinna zostać przedstawiona w protokole badania klinicznego.

2.7.5. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

W randomizowanych badaniach klinicznych III fazy dla leków oraz metod terapeutycznych stosowanych w terapii nowotworów uniwersalnie stosowanym środkiem pozwalającym na ocenę korzyści klinicznych badanych opcji terapeutycznych jest przeżycie całkowite (OS), definiowane jako okres od randomizacji aż do momentu zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny. OS uznaje się za podstawowy punkt końcowy z uwagi na jego istotność kliniczną, znaczenie dla pacjenta oraz możliwość łatwej i dokładnej identyfikacji daty zgonu pacjenta, co świadczy o dużej wiarygodności tego punktu oraz jego obiektywnym charakterze. Niestety punkt ten ma również swoje ograniczenia, do których zalicza się między innymi konieczność prowadzenia obserwacji aż do zgonu pacjenta (co wydłuża czas trwania badania) oraz możliwe obciążenie wyników końcowych wpływem innych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia tj. po nieskuteczności badanych interwencji. [51–53]

W związku z powyższym do oceny skuteczności klinicznej wykorzystuje się surogaty. Zidentyfikowane, możliwe do zastosowania surogaty powinny charakteryzować się obiektywnym prawdopodobieństwem przewidywania wartości klinicznej badanej terapii. W porównaniu do OS zastępcze punkty końcowe mogą wykazywać dodatkowe korzyści. Wśród nich wymienia się przede wszystkim możliwość skrócenia czasu, w którym nowa terapia będzie dostępna dla pacjentów. [51–53]

W przypadku indolentnych chorób układu limfatycznego (do których zalicza się CLL), mających długi naturalny przebieg oraz na ogół uważanych za nieuleczalne, leczenie pacjentów jest ukierunkowane na zmniejszenie objawów choroby, jak również na wydłużenie czasu wolnego od jej postępu. Biorąc pod uwagę znacznie rozłożony w czasie przebieg CLL, niezmiernie istotne staje się znalezienie punktów końcowych badania klinicznego wskazujących na dynamikę przebiegu choroby. W tym przypadku ukazanie zależności pomiędzy zastępczymi punktami końcowymi badania klinicznego a OS staje się zagadnieniem kluczowym. [54–56]

W onkologicznych i hematologicznych badaniach nad chorobami układu limfatycznego za najczęściej stosowane zastępcze punkty końcowe uważa się te związane z progresją choroby – PFS definiowany

jako czas przeżycia od randomizacji do progresji choroby lub zgonu pacjenta lub TTP definiowany jako okres od randomizacji do obiektywnej progresji nowotworu, bez uwzględnienia zgonu pacjenta. Ponadto do oceny potencjału przeciwnowotworowego leków cytotoksycznych stosuje się wskaźniki związane z odpowiedzią na leczenie (Tabela 9). Mając na celu potwierdzenie zasadności stosowania PFS/TTP czy też wskaźników odpowiedzi na leczenie poszukiwano przeglądów systematycznych określających zależności pomiędzy surogatami a wydłużeniem OS w badaniach nad CLL. [51, 52, 57]

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jedną publikację (Beauchemin 2015) dotyczącą analizy korelacji pomiędzy surogatami – przeżyciem wolnym od progresji (PFS) oraz czasem do progresji choroby (TTP) – a przeżyciem całkowitym (OS) u pacjentów z CLL (Tabela 10). W odnalezionym przeglądzie systematycznym kryteria włączenia do analizy obejmowały badania randomizowane lub nierandomizowane, w których udział pacjentów z CLL był nie mniejszy niż 80%, o ile badania zawierały dane dotyczące zarówno mediany PFS lub TTP, jak i mediany OS. Wykluczano prace ukierunkowane na ocenę terapeutycznej wartości interwencji chirurgicznych, radioterapii i allo-HSCT bez terapii kondycjonującej. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 23 badania (6 RCT, 17 nRCT) oceniające łącznie 27 ramion interwencji, spośród których 10 prac dotyczyło I linii leczenia, a 17 badań obejmowało chorych uprzednio leczonych (≥II linia leczenia). Z uwagi na heterogeniczność znacznego stopnia pomiędzy badaniami w zakresie definicji raportowanych punktów końcowych we włączonych do analizy badaniach, dane dla PFS i TTP analizowano łącznie (jako PFS/TTP). [58, 59]

Wykazano, że mediana PFS/TTP jest silnie skorelowana z medianą OS. Istotna statystycznie korelacja między medianą PFS/TTP a medianą OS została zaobserwowana w II i kolejnych liniach leczenia, nie odnotowano jej natomiast w przypadku I linii leczenia (należy zauważyć, że dla I linii leczenia włączono prawie o połowę mniej badań klinicznych). Silna korelacja między medianą PFS/TTP i medianą OS w kontekście CLL wzmacnia hipotezę, że PFS/TTP może być adekwatnym i możliwym do zastosowania zastępczym punktem końcowym dla OS w kontekście tego typu nowotworu. Ustalenia te stanowią silny sygnał wspierający wykorzystanie PFS/TTP w procesie uznawania skuteczności klinicznej nowych leków w terapii CLL. [58, 59]

Tabela 10.
Przeglądy systematyczne oceniające zastosowanie PFS/TTP jako surogatów [58, 59]

Badanie	Cel analizy	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	Wyniki przeszukania	Główne wnioski
Beauchemin 2015 [59], Beauchemin 2012 (abstrakt konferencyjny) [58]	Ocena korelacji pomiędzy medianą PFS/TTP jako surogatem a medianą OS jako istotnym klinicznie punktem końcowym u pacjentów z CLL.	Medline (1950–2011), Embase (1980–2011), wszystkie bazy przeglądów EMB oraz Current Contents (1993–2011)	PFS/TTP, OS	23 badania (min. 30, max. 724, średnio 118 pacjentów) w tym: • 6 RCT, • 17 nRCT.	Mediana PFS/TTP jest skorelowana z medianą OS (r = 0,813; p ≤ 0,001).

PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – przeżycie całkowite, TTP – czas do progresji choroby

3. ANALIZA WYTYCZNYCH LECZENIA

Zidentyfikowano 20 dokumentów wydanych przez 9 organizacji, które zawierają zalecenia dotyczące leczenia CLL opublikowane począwszy od 2013 roku² (Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu CLL

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Polska			
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2013	[6]
Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) i Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG-CLL)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2016	[60]
Europa			
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w wybranych obszarach dotyczących CLL	2013	[61]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2015	[50]
	Aktualizacja zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL z 2015 roku dotycząca algorytmu leczenia I linii	2016	[62]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia dotyczące stosowania obinutuzumabu w I linii leczenia CLL	2015	[63]
	Zalecenia dotyczące stosowania ofatumumabu w I linii leczenia CLL	2015	[64]
	Zalecenia dotyczące stosowania idelalizybu w leczeniu CLL	2015	[65]
	Zalecenia dotyczące stosowania bendamustyna w I linii leczenia CLL	2011	[66]
	Zalecenia dotyczące stosowania rytuksymabu w leczeniu w nawrotach i opornej CLL	2010	[67]
	Zalecenia dotyczące stosowania ofatumumabu w leczeniu CLL opornej na fludarabinę i alemtuzumab	2010	[68]
	Zalecenia dotyczące stosowania rytuksymabu w I linii leczenia CLL	2009	[69]
	Zalecenia dotyczące stosowania fludarabiny w I linii leczenia CLL	2007	[70]
	Zalecenia dotyczące stosowania fludarabiny w II linii leczenia CLL	2001	[71]
British Committee for Standards in Haematology (BCSH)	Wstępne zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL (na podstawie tzw. <i>interim statement</i>)	2015	[72]
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2014	[73]
Ameryka Północna			
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w CLL	2017	[74]
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2015	[75]
	Zalecenia dotyczące stosowania rytuksymabu w leczeniu CLL	2015	[76]
Cancer Care Ontario (CCO)	Zalecenia dotyczące stosowania alemtuzumabu w leczeniu CLL	2014	[77]

² Wyjątkiem jest agencja NICE, dla której przedstawiono rekomendacje opublikowane bez ograniczenia do daty, ponieważ w przypadku tej agencji dokumenty obowiązują od daty ich wydania do momentu ew. zniesienia.

3.1. Zalecenia ogólne

Wszystkie odnalezione wytyczne u pacjentów we wczesnych stadiach CLL zalecają stosowanie strategii uważnej obserwacji („*watch and wait*”), natomiast rozpoczęcie leczenia uzależniane jest od spełnienia kryteriów zdefiniowanych przez *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) lub w przypadku stwierdzeniu zaawansowanego stadium choroby według klasyfikacji Rai lub Binet (Rozdz. 2.7.1).

Sposób postępowania terapeutycznego w każdej linii leczenia CLL jest uzależniony od charakterystyki pacjenta, w tym w szczególności od wieku, stanu zdrowia, występowania chorób współistniejących oraz zidentyfikowanych mutacji lub delecji. Zaleca się, by diagnostykę w celu identyfikacji obecności delecji i mutacji genetycznych przeprowadzać przed rozpoczęciem terapii CLL.

Spośród wielu dostępnych terapii CLL, tylko allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT) umożliwia całkowite wyleczenie pacjenta. Opcja ta jest rekomendowana w leczeniu osób młodszych z CLL w dobrym stanie ogólnym i bez chorób współistniejących, a w szczególności w przypadku wykazania oporności na fludarabinę. Ponadto jej zastosowanie możliwe jest w przypadku znalezienia dawcy oraz akceptacji przez pacjenta ryzyka związanego z przeszczepem. U osób starszych i/lub w gorszym stanie ogólnym i/lub z chorobami współistniejącymi wskazane jest leczenie cytoredukcyjne i/lub leczenie objawowe, którego celem jest poprawa jakości życia.

3.2. Wytyczne polskie

3.2.1. PTOK 2013

Stwierdzenie nieprawidłowości cytogenetycznych, w tym delecji 17p lub mutacji genu TP53 może stanowić ważny parametr służący do wyboru optymalnej metody leczenia. **W takich przypadkach chemioterapia za pomocą analogów purynowych, leków alkilujących i bendamustyny (bez lub w połączeniu z rytuksymabem) bywa zwykle nieskuteczna**, w przeciwieństwie do alemtuzumabu, który działa na komórki docelowe z pominięciem szlaku zależnego od białka p53. Ocena nieprawidłowości genetycznych, zwłaszcza w zakresie del17p (TP53), powinna być przeprowadzona za pomocą cytogenetycznej metody prążkowej lub analizy FISH (ang. *fluorescent in situ hybridization*) i powinna obejmować wszystkich chorych rozpoczynających leczenie. [6]

I linia leczenia

U pacjentów w dobrej ogólnej kondycji oraz bez chorób współistniejących wytyczne PTOK 2013 zalecają stosowanie immunochemioterapii (immuno-CTH) z zastosowaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab). U pacjentów z chorobami współistniejącymi, w złej kondycji lub w zaawansowanym wieku można zastosować monoterapię chlorambucylem, bendamustyną lub

fludarabiną, bądź terapię ze zmniejszonymi dawkami fludarabiny i cyklofosfamidu w ramach schematów FCR (tzw. FCR-*Lite*) lub FC (fludarabina i cyklofosfamid). Można także rozważyć ograniczenie leczenia tylko do terapii objawowej. [6]

II i kolejne linie leczenia

W przypadku gdy leczenie schematem FCR powoduje u pacjentów jedynie stabilizację choroby lub szybką progresję (tzw. grupa pacjentów wysokiego ryzyka uwzględniająca również osoby z obecnością del(17p)), wytyczne zalecają stosowanie alemtuzumabu w połączeniu z wysokimi, podawanymi w pulsach, dawkami glikokortykosteroidów (metyloprednizolonu lub deksametazonu). Ta opcja terapeutyczna celująca w indukcję remisji, wiąże się jednak z występowaniem wielu ciężkich powikłań infekcyjnych, stąd należy ją stosować w przypadku chorych z grupy wysokiego ryzyka, u których przyjęto strategię leczenia radykalnego. [6]

U chorych poniżej 55 roku życia, w dobrym stanie ogólnym oraz bez istotnych chorób współistniejących możliwe jest przeprowadzenie allo-HSCT. Odnotowywany odsetek śmiertelności związany z transplantacją po przeprowadzeniu mieloblastycznego allo-HSCT jest wysoki (20%–50%), dlatego obecnie preferowaną metodą jest przeprowadzanie allo-HSCT z wykorzystaniem zredukowanej intensywności mieloablacji (*ang. reduced-intensifying conditioning*, RIC). Metoda ta obniża ryzyko śmiertelności potransplantacyjnej do 20%. [6]

W przypadku, kiedy allo-HSCT nie jest możliwe do przeprowadzenia i doszło do nawrotu choroby po ponad roku od ostatniego cyklu, dopuszcza się ponowne zastosowanie alemtuzumabu. Przy wystąpieniu kolejnych nawrotów CLL lub rozwinięciu się oporności na wcześniej stosowane leczenie, PTOK wskazuje na ograniczone możliwości leczenia, do których zalicza podawanie wysokich dawek glikokortykosteroidów lub udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem terapii eksperymentalnych np. z wykorzystaniem nowych przeciwciał monoklonalnych. Jednym z przeciwciał nowej generacji jest ofatumumab, wykazujący bardziej efektywny mechanizm działania od rytuksymabu. Zdolności terapeutyczne ofatumumabu, jak i innych przeciwciał monoklonalnych stosowanych w monoterapii, są ograniczone w przypadku występowania dużej masy guza. W takiej sytuacji skuteczne jest stosowanie radioterapii w małych lub dużych dawkach (transformacja chłoniakowa i/lub mutacje w obrębie TP53). Do innych terapii, znajdujących się w trakcie badań należą leki hamujące przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych w komórkach białaczkowych (np. flawopirydol i ibrutinib). [6]

3.2.2. Grupa Robocza PTHiT i PALG-CLL 2016

Badania w kierunku delecji 17p (mutacji TP53) powinny być wykonywane u chorych na CLL ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia pierwszej linii. Obecność delecji 17p (mutacji TP53) koreluje z opornością na leki alkilujące i analogi puryn.

I linia leczenia

Wybór leczenia I linii powinien być uwarunkowany przeprowadzoną oceną spodziewanego czasu przeżycia pacjenta z czasowym punktem granicznym wynoszącym 2 lata, oceną przewidywanej tolerancji intensywnej immuno-CTH jak i cechami fizykalno-klinicznymi chorego (m.in. wiek, choroby współistniejące, zaburzenia cytogenetyczne). Istotnym czynnikiem wpływającym na wybór leczenia jest obecność del17p/mutacji TP53, gdyż wpływają one oporność na leki alkilujące i analogi puryn. Opcje terapeutyczne zalecane w I linii leczenia CLL w zależności od profilu pacjenta zestawiono poniżej (Tabela 12).

U chorych z delecją 17p zalecane jest obecnie stosowanie inhibitorów BCR tj. idelalizybu skojarzonego z rytuksymabem oraz ibrutynibu. W przypadku braku dostępności do leczenia inhibitorami BCR zalecany jest alemtuzumab w połączeniu z kortykosteroidami lub rytuksymab w połączeniu z dużymi dawkami kortykosteroidów, oraz schematy FCR i CCR. [60]

Tabela 12.
Schematy leczenia zalecane w I linii leczenia przez Grupę Roboczą PTHiT i PALG 2016 [60]

Grupa pacjentów	Rekomendowane leczenie
Młodszy pacjenci bez chorób współistniejących	<ul style="list-style-type: none"> • Schemat FCR (fludarabina + cyklofosfamid + RTX) • Schemat CCR (kladrybina + cyklofosfamid + RTX)
Pacjenci bez del17p lub mutacji TP53	<ul style="list-style-type: none"> • Schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) • Zredukowany schemat FCR lub CCR • Chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 • Chlorambucyl
Starszy i młodszy pacjenci z chorobami współistniejącymi*	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 • Chlorambucyl
Pacjenci z del17 lub mutacją TP53	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalizyb + RTX** • Ibrutynib • FCR/CCR • Allo-HSCT (w przypadku remisji)
Starszy pacjenci z chorobami współistniejącymi	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalizyb + RTX** • Ibrutynib • Chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 • Chlorambucyl

ALM – alemtuzumab; CHOP – cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon; CLB – chlorambucyl; DEX – deksametazon, RTX – rytuksymab

*CIRS > 6 i/lub CrCl < 70 ml/min.

** W przypadku braku innych opcji terapeutycznych, stosowanie w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń.

II linia leczenia

Wskazania do leczenia II i kolejnych linii pokrywają się ze wskazaniami dla I linii, natomiast dobór leczenia jest zależny zarówno od stanu ogólnego chorego, jak i czasu trwania remisji. Zaleca się powtórzenie schematu I linii leczenia jeśli czas trwania remisji przekraczał 12–24 mies. od

zakończenia CTH oraz 24–36 mies. od zakończenia immuno-CTH. U tych chorych wskazane jest podanie schematu FCR, zwłaszcza jeśli nie był zastosowany w I linii leczenia. [60]

W przypadku wcześniejszego nawrotu lub odpornej postaci CLL (nawrót do 6 mies. od zakończenia leczenia), należy zastosować inną opcję terapeutyczną niż w I linii, a jej wybór uzależnić od stanu ogólnego chorego, obecności chorób współistniejących i czynników cytogenetycznych (m.in. obecności delecji 17p/mutacji TP53), jak również długości i rodzaju odpowiedzi na poprzednią terapię.

Schemat zawierający bendamustynę i rytuksymab jest zalecany u chorych z nawrotową lub oporną CLL. W takiej populacji chorych można również zastosować bendamustynę w monoterapii albo ofatumumab lub rytuksymab w skojarzeniu z dużymi dawkami glikokortykosteroidów.

Dla pacjentów z del(17p) lub mutacją TP53 zaleca się zastosowanie idelalizybu skojarzonego z rytuksymabem lub ibrutynibu. Innymi wskazywanymi w tej grupie pacjentów opcjami terapeutycznymi są wysokie dawki kortykosteroidów z/lub bez rytuksymabu lub leczenie w ramach badań klinicznych. U młodszych pacjentów z del(17p) lub mutacją TP53 albo pacjentów opornych na terapię analogami puryn lub z wczesnym (<12 mies.) nawrotem choroby zaleca się przeprowadzenie allo-HSCT. (Tabela 13). [60]

Tabela 13.
Schematy leczenia zalecane w≥ II linii leczenia przez Grupę Roboczą PTHiT i PALG 2016 [60]

-
- Powtórzenie leczenia I linii (jeżeli progresja >12–24 mies. po CTH lub 24–36 mies. po immuno-CTH)
 - Inna terapie niż w I linii (jeżeli oporność lub wczesny nawrót choroby):
 - Del(17p)/mutacja TP53:
 - Idelalizybu + rytuksymab
 - Ibrutynib
 - Allo-HSCT (młodszy pacjenci)
 - Wysokie dawki kortykosteroidów +/- rytuksymab
 - Terapie eksperymentalne w ramach badań klinicznych
 - Brak del(17p)/mutacji TP53:
 - Schemat FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab)
 - Schemat CCR (kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab)
 - Bendamustyna ± rytuksymab,
 - Ibrutynib,
 - Zredukowany FCR (starsi pacjenci z chorobami współistniejącymi)
 - Wysokie dawki kortykosteroidów +/- rytuksymab
 - Allo-HSCT
 - Terapie eksperymentalne w ramach badań klinicznych
-

3.3. Wytyczne zagraniczne

3.3.1. ESMO 2015 i 2016³

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzić testy FISH w celu wykrycia obecności delecji 17p, oraz testy genetyczne w celu identyfikacji obecności mutacji TP53. [50]

³ Aktualizacja z 2016 roku dotyczy leczenia CLL w I linii.

I linia leczenia

Wytyczne ESMO pacjentom we wczesnym stadium zaawansowania CLL (stadia A i B bez oznak aktywnej choroby według klasyfikacji Binet; stadia 0-II bez objawów choroby według klasyfikacji Rai) zalecają stosowanie strategii uważnej obserwacji („*watch and wait*”), włączając regularne badania kontrolne poziomu białych krwinek oraz zmian klinicznych co 3–12 mies. [62]

W przypadku rozpoznania aktywnej choroby (stadium A i B z aktywną chorobą oraz stadium C według klasyfikacji Binet; stadia 0–II z objawami aktywnej choroby oraz III–IV według klasyfikacji Rai), pacjentom w dobrej kondycji fizycznej i z prawidłową wydolnością nerek zaleca się terapię schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab). Natomiast u pacjentów w dobrej kondycji fizycznej, lecz w podeszłym wieku, bądź u młodszych, u których w trakcie terapii FCR występują ciężkie infekcje, można zastosować terapię bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem. Chorym na CLL w podeszłym wieku lub z obecnością istotnych chorób współistniejących zaleca się chlorambucyl skojarzony z przeciwciałami anti-CD20 (rytuksymabem, ofatumumabem lub obinutuzumabem). Alternatywą do stosowania CTH opartej na chlorambucyl jest ibrutynib. [62]

Pacjenci, u których występuje del(17p) lub mutacja TP53, mają złe rokowanie nawet po zastosowaniu leczenia schematem FCR. W związku z tym, chorych z del(17p) lub mutacją TP53 zaleca się leczyć ibrutynibem lub idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (w przypadku braku możliwości leczenia ibrutynibem). U pacjentów w dobrym stanie ogólnym, którzy odpowiedzieli na leczenie, można rozważyć allo-HSCT biorąc pod uwagę indywidualne czynniki ryzyka oraz te związane z przeszczepem. [62]

≥II linia leczenia

Pacjentom, u których nawrót choroby wystąpił po 24-36 mies. po zakończeniu immuno-CTH oraz u których wykluczono obecność del(17p) lub mutacji TP53, zaleca się:

- w przypadku osób w dobrej kondycji fizycznej:
 - powtórzenie terapii pierwszej linii lub zmianę terapii na:
 - bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem,
 - schemat FCR,
 - inhibitor BCR ± rytuksymab,
- w przypadku osób w gorszej kondycji fizycznej:
 - powtórzenie terapii pierwszej linii lub zmiana terapii na:
 - bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem,
 - inhibitor BCR (idelalizyb ± rytuksymab, ibrutynib).

Pacjentom z del(17p) lub mutacją TP53 zaleca się zastosowanie terapii takiej jak u pacjentów bez delecji/mutacji z wczesnym nawrotem choroby tj. do 24–36 mies. od zakończenia immunochemioterapii. W tych grupach pacjentów schemat leczenia powinien być inny niż ten podany w I linii leczenia. Rekomendowanymi przez ESMO opcjami terapeutycznymi są:

- w przypadku osób w dobrej kondycji fizycznej, w tym pacjentów z del(17p)/mutacją TP53:
 - inhibitor BCR ± RTX:
 - idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem,
 - ibrutynib,
 - antagoniści BCL 2 w monoterapii lub w skojarzeniu z badanym lekiem – w ramach badań klinicznych,
 - allo-HSCT w stanie remisji,
- w przypadku osób w gorszej kondycji fizycznej, w tym pacjentów z del(17p)/mutacją TP53:
 - inhibitor BCR ± RTX:
 - idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem
 - ibrutynib,
 - antagoniści BCL 2 w monoterapii lub w skojarzeniu z badanym lekiem – w ramach badań klinicznych,
- w przypadku osób w gorszej kondycji fizycznej, przy braku obecności del(17p)/mutacji TP53:
 - bendamustyna skojarzona z rytuksymabem,
 - schemat FCR-lite,
 - inne wielolekowe schematy CTH (nieopisane szerzej w wytycznych). [50]

3.3.2. NICE 2001, 2007, 2009, 2010, 2011, 2015

I linia leczenia

W rekomendacji z 2007 roku agencja NICE nie zaleca monoterapii fludarabiną w I linii terapii CLL. [70]

W 2009 roku wydano rekomendację zalecającą stosowanie schematu FCR u osób tolerujących leczenie fludarabiną i cyklofosfamidem. Stosowanie rytuksymabu w innym skojarzeniu niż fludarabina i cyklofosfamid nie jest rekomendowane. [69]

W 2011 roku wydano rekomendację zalecającą stosowanie bendamustyny u pacjentów w stadium zaawansowania B lub C wg klasyfikacji Binet, u których nie jest możliwe zastosowanie leczenia schematami opartymi na fludarabinie. [66]

Zgodnie z rekomendacjami wydanymi w 2015 roku u pacjentów z CLL, u których nie można zastosować ani terapii opartej na fludarabinie ani terapii opartej na bendamustynie, zaleca się stosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem [64] lub obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem [63].

Agencja NICE w marcu 2016 roku wydała tymczasową rekomendację, aby nie rozpoczynać leczenia idelalizybem u osób z uprzednio nieleczoną CLL z obecną del(17p) lub mTP53. Europejska Agencja Leków (EMA) zaleca ścisły monitoring bezpieczeństwa wszystkich pacjentów leczonych idelalizybem. Chorzy w celu zapobiegania zapaleniom płuc wywołanym *Pneumocystis jiroveci* powinni otrzymywać antybiotyki, a także powinni być monitorowani pod kątem infekcji oraz mieć regularne badania krwi pod kątem liczby białych krwinek. Leczenia idelalizybem nie należy rozpoczynać u pacjentów z uogólnionym zakażeniem. [78, 79]

≥II linia leczenia

Zgodnie z wytycznymi z 2001 roku zaleca się stosowanie fludarabiny w postaci doustnej, natomiast postać dożylną fludarabiny można zastosować w przypadku obecności przeciwwskazań do stosowania formy doustnej. [71]

Zgodnie z rekomendacją z 2010 roku schemat FCR jest zalecany w leczeniu odpornej lub nawrotowej CLL. Wyjątki, dla których schemat FCR nie jest rekomendowany, stanowią :

- oporność na fludarabinę (definiowana jako brak odpowiedzi na leczenie lub nawrót choroby w ciągu 6 mies. od zakończenia leczenia),
- wcześniejsze stosowanie rytuksymabu, chyba że był on stosowany w ramach badań klinicznych w dawkach mniejszych niż wskazane i/lub w skojarzeniu z CTH inną niż fludarabina i cyklofosfamid. [67]

Ograniczone do badań klinicznych powinno być leczenie obejmujące rytuksymab w skojarzeniu z CTH inną niż fludarabina i cyklofosfamid. [67]

Również w 2010 roku wydano rekomendację, w ramach której nie zaleca się stosowania ofatumumabu w leczeniu CLL odpornej na fludarabinę oraz alemtuzumab. [68]

Zgodnie z rekomendacjami wydanymi w 2015 roku przez NICE u pacjentów z CLL, u których choroba uległa progresji w ciągu 24 mies. od ostatniej terapii CLL, zaleca się leczenie idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem [65]

3.3.3. BCSH 2015

I linia leczenia

Zgodnie z rekomendacjami BCSH z 2015 roku, rozpoczęcie leczenia powinno być poprzedzone oceną zaawansowania choroby, z uwzględnieniem jej profilu cytogenetycznego (w tym badanie szpiku kostnego, testy na mutacje i delecje) oraz oceną stanu ogólnego pacjenta w odniesieniu do chorób współistniejących. Zestawienie proponowanych opcji terapeutycznych dla chorych na CLL uprzednio nieleczonych w zależności od stanu ogólnego oraz profilu cytogenetycznego przedstawiono poniżej (Tabela 14). [72]

Tabela 14.
Wstępne zalecenia BCSH 2015 w I linii leczenia CLL zależnie od delecji/mutacji związanej z TP53 [72]

Grupa pacjentów	Rekomendowane leczenie
CLL bez delecji i mutacji TP53	
Pacjent w dobrym stanie ogólnym – fit patient („go go”)	<ul style="list-style-type: none"> • FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab) Pacjenci z przeciwwskazaniem do FCR wynikającym z zaburzonej czynności nerek, bardziej zaawansowanego wieku lub decyzji pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + rytuksymab
Pacjent w umiarkowanym stanie ogólnym – unfit patient („slow go”)	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucyl + ofatumumab • Chlorambucyl + obinutuzumab W przypadku ograniczonego dostępu do ofatumumabu lub obinutuzumabu: <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl + rytuksymab
Pacjent w złym stanie ogólnym – frail patient („no go”)	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia chlorambucylem • Monoterapia bendamustyną (w wybranych przypadkach)
CLL z delecją lub mutacją dTP53	
Wszyscy pacjenci (niezależnie od stanu ogólnego)	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalizyb + rytuksymab • Ibrutynib W przypadku braku dostępu do powyższych opcji: <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab ± kortykosteroidy

≥II linia leczenia

W przypadku nawrotu lub braku odpowiedzi na leczenie I linii postępowanie uzależnione jest od stanu ogólnego pacjenta oraz od wcześniej stosowanych terapii. Pacjenci mogą zastosować idelalizyb + rytuksymab lub ibrutynib, jednak muszą spełniać określone kryteria przedstawione poniżej (Tabela 15). Pacjenci niespełniający kryteriów leczenia idelalizybem + rytuksymabem lub ibrutynibem mogą stosować chemioterapię lub immunochemioterapię zawierającą rytuksymab, najczęściej bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem oraz schemat FCR. Natomiast leczenie o charakterze paliatywnym obejmuje monoterapię chlorambucylem. [72]

Tabela 15.
Rekomendacje BCSH 2012 dotyczące leczenia ≥II linii CLL – kryteria włączenia do terapii idelalizybem + rytuksymabem lub ibrutynibem [72]

Kryteria włączenia do terapii idelalizybem + rytuksymabem lub ibrutynibem	
Kryteria ^a leczenia idelalizybem + rytuksymabem: <ul style="list-style-type: none"> • progresja CLL nastąpiła w ciągu 24 mies. od ostatniej terapii, • poprzedni schemat leczenia zawierał anti-CD20 przeciwciała lub pacjent przeszedł ≥2 schematy cytotoksyczne, • przeciwwskazanie do leczenia cytotoksycznego z uwagi na: ciężką neutropenię lub trombocytopenię wynikające z mielotoksyczności poprzednich terapii; klirens kreatyniny <60 ml/min; ClRS>6 wynikający z chorób współistniejących niezwiązanych z CLL; del(17p) lub mutacja. 	Leczenie ibrutynibem dopuszczalne jest jedynie ≥II linii leczenia CLL u pacjentów z przeciwwskazaniem do terapii opartej na analogach puryn, którzy ponadto spełniają co najmniej jedno z poniższych kryteriów ^b : <ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedzi na leczenie (SD lub PD) lub PFS<3 lata od terapii opartej na analogach puryn oraz ≥2 cykli immuno-CTH z przeciwciałem anti-CD20, • wiek ≥70 lat, lub wiek ≥65 lat oraz obecność chorób współistniejących z historią leczenia ≥2 cyklami immuno-CTH opartej na czynniku a kilującym i przeciwciele anti-CD20, • historia wystąpienia autoimmunologicznej anemii związanej ze stosowaniem analogu puryny lub autoimmunologicznej trombocytopenii, • testy genetyczne potwierdzające obecność del(17p) w ≥20% badanych komórek.

a) Przyjęto kryteria z badania Furman 2014, BCSH dodał kryterium obejmujące występowanie del(17p) lub mutacji.
b) Przyjęto kryteria z badania Byrd 2014.

3.3.4. DGHO 2014

I linia leczenia

Terapia CLL uzależniona jest od stanu ogólnego, profilu genetycznego i wieku pacjenta. Standardową terapią dla młodszych (<65 lat) chorych w dobrym stanie ogólnym jest FCR. Pacjenci w gorszym stanie ogólnym mogą zastosować bendamustynę lub chlorambucyl skojarzone z rytuksymabem lub ofatumumabem, lub chlorambucyl skojarzony z obinutuzumabem (Tabela 16). Pacjenci w złym stanie ogólnym powinni być leczeni objawowo. Chorym z delecją 17p i/lub mutacją TP53 zaleca się stosowanie idelalizybu w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynibu lub alemtuzumabu. [73]

Tabela 16.
Zalecenia DGHO 2014 dotyczące leczenia CLL w I linii [73]

Grupa pacjentów	Rekomendowane leczenie
CLL bez del(17p13) i/lub mutacji TP53	
Pacjent w dobrym stanie ogólnym – fit patient („go go”)	Pacjenci w wieku ≤65 lat: <ul style="list-style-type: none"> • schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Pacjenci w wieku >65 lat, jak i z niekontrolowaną autoimmunologiczną anemią hemolityczną lub zaburzoną czynnością nerek: <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + rytuksymab.
Pacjent w umiarkowanym stanie ogólnym – unfit patient („slow go”)	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna + rytuksymab, • bendamustyna + ofatumumab, • chlorambucyl + rytuksymab, • chlorambucyl + obinutuzumab, • chlorambucyl + ofatumumab..
Pacjent w złym stanie ogólnym – frail patient („no go”)	<ul style="list-style-type: none"> • BSC
CLL z del(17p13) i/lub mutacją TP53	
Pacjent w dobrym stanie ogólnym – fit patient („go go”)	<ul style="list-style-type: none"> • idelalizyb + rytuksymab,
Pacjent w umiarkowanym stanie ogólnym – unfit patient („slow go”)	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib, • alemtuzumab.
Pacjent w złym stanie ogólnym – frail patient („no go”)	<ul style="list-style-type: none"> • BSC

BSC – najlepsze leczenie wspomagające/podtrzymujące/objawowe, ang. *best supportive care*

≥II linia leczenia

Według definicji DGHO, do wczesnego nawrotu choroby dochodzi w ciągu 24–36 mies. od zakończenia terapii, natomiast późny nawrót CLL obserwuje się po ponad 24–36 mies. od zakończenia terapii. Szczegółowe zestawienie opcji terapeutycznych zalecanych w II linii w zależności od stanu ogólnego pacjenta przedstawiono poniżej (Tabela 17). DGHO do grupy pacjentów z CLL obciążonej wysokim ryzykiem (ang. *high risk CLL*), cechującej się złym rokowaniem, zalicza pacjentów: ze stabilną lub postępującą CLL, lub u których doszło do wczesnego nawrotu choroby (<24 mies.), lub u których stwierdzono del(17p13) lub mutację TP53. [73]

Tabela 17.
Zalecenia DGHO 2014 dotyczące leczenia w II linii CLL [73]

Grupa pacjentów	Rekomendowane leczenie
Pacjent w dobrym stanie ogólnym – <i>Fit patient</i> („Go go”)	
Stabilna/postępująca choroba LUB nawrót choroby w ciągu 2–3 lat LUB del(17p13)/ mutacja TP53	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib, • idelalizyb + rytuksymab, • alemtuzumab. <p>W przypadku, kiedy historia leczenia i warunki fizyczne pacjenta na to pozwolą dopuszcza się możliwość allo-HSCT, które jest poprzedzone terapią ibrutinibem lub schematem idelalizyb + rytuksymab.</p>
Nawrót choroby po >2–3 latach	<ul style="list-style-type: none"> • Powtórzenie terapii I linii, • brutyn b, • idelalizyb + rytuksymab, • inny schemat immuno-CTH (np. bendamustyna + rytuksymab, bendamustyna + ofatumumab).
Pacjent w umiarkowanym stanie ogólnym – <i>Unfit patient</i> („Slow go”)	
Stabilna/postępująca choroba LUB nawrót choroby w ciągu 2–3 lat LUB del(17p13)/ mutacja TP53	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib, • idelalizyb + rytuksymab, • alemtuzumab.
Nawrót choroby po >2–3 latach	<ul style="list-style-type: none"> • Powtórzenie terapii I linii, • brutyn b, • idelalizyb + rytuksymab, • inny schemat immuno-CTH (bendamustyna + rytuksymab, bendamustyna + ofatumumab, chlorambucyl + rytuksymab, chlorambucyl + obinutuzumab, chlorambucyl + ofatumumab).
Pacjent w złym stanie ogólnym – <i>frail patient</i> („no go”)	
Niezależnie od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • BSC

3.3.5. NCCN 2017

I linia leczenia

Dla pacjentów, u których nie występują objawy CLL (klasyfikacja Rai 0–II) NCCN zaleca prowadzenie intensywnej obserwacji. Leczenie I linii uzależnione jest od kilku zmiennych charakteryzujących pacjenta, tj. wieku, stanu zdrowia, występowania innych chorób oraz obecności del(17p) lub del(11q). [74]

Zalecenia NCCN dotyczące leczenia CLL w I linii u poszczególnych grup pacjentów przedstawia Tabela 18.

Tabela 18.
Zalecenia NCCN 2017 dotyczące leczenia CLL w I linii [74]

Grupa pacjentów	Rekomendowane leczenie (w kolejności preferowanej)
CLL bez del(17p)	
Pacjenci ≥ 65 r.ż, lub pacjenci młodszy z poważnymi chorobami współistniejącymi	<ul style="list-style-type: none"> • Obinutuzumab + chlorambucyl, • Ibrutynib^d, • ofatumumab + chlorambucyl, • rytuksymab + chlorambucyl, • bendamustyna^a ± rytuksymab, • obinutuzumab, • fludarabina^{b,c} ± rytuksymab, • chlorambucyl. • rytuksymab.
Pacjenci < 65 r.ż. bez poważnych chorób współistniejących	<ul style="list-style-type: none"> • schemat FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab)^{b,c}, • schemat FR (fludarabina + rytuksymab)^b, • schemat PCR (pentostatyna + cyklofosfamid + rytuksymab), • bendamustyna ± rytuksymab^c. • ibrutynib^d
Pacjenci w słabej kondycji, z istotnymi chorobami współistniejącymi, którzy nie tolerują leczenia analogami puryn	<ul style="list-style-type: none"> • obinutuzumab + chlorambucyl, • ibrutynib^d • ofatumumab + chlorambucyl, • rytuksymab + chlorambucyl, • obinutuzumab, • rytuksymab, • chlorambucyl
CLL z del(17p)	
Wszyscy pacjenci	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib^d, • HDMP + rytuksymab, • obinutuzumab + chlorambucyl, • alemtuzumab^e ± rytuksymab.

HDMP – metyloprednizolon w wysokiej dawce

a) Bendamustyna podawana w dawce 70 mg/m² w 1. cyklu zwiększana do 90 mg/m² jeśli jest tolerowana przez pacjentów.

b) Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna nie wyklucza leczenia schematami zawierającymi fludarabinę, pacjenci powinni być pod obserwacją.

c) Wyniki badania klinicznego CLL10 potwierdzają przewagę schematu FCR nad schematem BR (bendamustyna ± rytuksymab) u młodszych pacjentów. Dla pacjentów w wieku >65 lat, wynik leczenia jest porównywalny dla obu schematów, lecz przy mniejszej toksyczności dla BR.

d) Rekomendowaną dzienną dawką ibrutynibu w leczeniu CLL jest 420 mg podawanego doustnie, leczenie ibrutynibem powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby. Rekomendowaną dawką idelalizybu stosowaną w leczeniu CLL jest 150 mg podawaną dwa razy dziennie.

f) Chociaż alemtuzumab jest komercyjnie niedostępny dla terapii CLL, może zostać uzyskany dla celów klinicznych. Efektywność jest niższa przy masywnej (>5 cm) limfadenopatii. Należy monitorować reaktywację wirusa cytomegalii.

≥II linia leczenia

Terapia CLL w II linii uzależniona jest, podobnie jak w przypadku leczenia I linii, od wieku pacjenta, jego stanu zdrowia, występowania innych chorób oraz obecności mutacji (w tym del(17p)). Dodatkową zmienną istotną w kontekście rodzaju leczenia II linii jest czas trwania odpowiedzi na leczenie (odpowiedź krótka / odpowiedź długa)⁴. [74]

Zalecenia NCCN dotyczące leczenia nawrotowej lub odpornej CLL u poszczególnych grup pacjentów przedstawia Tabela 19.

⁴ Długość odpowiedzi na leczenie zależy od oceny klinicysty. Przykładowo za długą odpowiedź na działanie schematu FCR przyjmuje się 36 mies., natomiast za długą odpowiedź na leczenie chlorambucylem przyjmuje się 18–24 mies.

Tabela 19.
Zalecenia NCCN 2017 dotyczące leczenia ≥II linii w CLL [74]

Grupa pacjentów	Rekomendowane leczenie (w kolejności preferowanej)
CLL bez del(17p)/mutacjiTP53	
Pacjenci ≥ 65 r.ż., lub pacjenci w młodszym wieku z poważnymi chorobami współistniejącymi	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutinib^a, • idelalizyb ± rytuksymab^{a,b}, • idelalizyb^a • wenetoklaks^c, • bendamustyna ± rytuksymab, • schemat FCR-<i>Lite</i>, (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) • schemat PCR-<i>Lite</i> (pentostatyna + cyklofosfamid + rytuksymab), • HDMP + rytuksymab, • rytuksymab + chlorambucyl, • ibrutinib, bendamustyna, rytuksymab • idelalizyb, bendamustyna, rytuksymab • ofatumumab, • obinutuzumab, • lenalidomid^e ± rytuksymab, • alemtuzumab^f ± rytuksymab, • rytuksymab w tzw. „gęstej dawce” (ang. <i>dose-dense</i>).
Pacjenci < 65 r.ż. bez chorób współistniejących	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutinib^a, • idelalizyb + rytuksymab^{a,b}, • idelalizyb^a, • wenetoklaks^c, • schemat FCR(fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab)^d, • schemat PCR (pentostatyna + cyklofosfamid + rytuksymab), • bendamustyna + rytuksymab, • fludarabina^d + alemtuzumab, • schemat RCHOP, • schemat OFAR^d, • ibrutinib, bendamustyna, rytuksymab • idelalizyb, bendamustyna, rytuksymab • ofatumumab, • obinutuzumab, • lenalidomid^e + rytuksymab, • alemtuzumab^f + rytuksymab, • HDMP + rytuksymab.
CLL z del(17p)/mutacją TP53	
Wszyscy pacjenci	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutinib^a, • wenetoklaks^c, • idelalizyb ± rytuksymab^{a,b}, • idelalizyb^a, • HDMP ± rytuksymab, • Lenalidomid^e ± rytuksymab, • Alemtuzumab^f ± rytuksymab, • ofatumumab^f, • schemat OFAR^d.

OFAR: oksaliplatyna + fludarabina + cytarabina + rytuksymab; RCHOP: rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon; HDMP – metyloprednizolon w wysokiej dawce; *Lite* – w zredukowanej dawce

a) Rekomendowaną dzienną dawką ibrutinibu w leczeniu CLL jest 420 mg podawanego doustnie, leczenie ibrutinibem powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby. Rekomendowaną dawką idelalizybu stosowaną w leczeniu CLL jest 150 mg podawaną dwa razy dziennie.

b) Przeznaczona dla pacjentów kwalifikujących się do stosowania monoterapii rytuksymabem ze względu na występowanie chorób współistniejących (klirens kreatyniny <60 ml/min, neutropenia lub trombocytopenia ≥3 stopnia w skali NCI CTCAE).

c) Wenetoklaks jest szczególnie zalecany u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję lub oporność na ibrutinib lub idelalizyb.

d) Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna nie wyklucza leczenia schematami zawierającymi fludarabinę, pacjenci powinni być poddani uważnej obserwacji.

e) Lenalidomid może być podawany w ciągłych lub przerywanych dawkach u pacjentów z CLL. Podawanie czynników wzrostowych i/lub dostosowanie dawki może być wymagane w przypadku cytopenii, bez konieczności przerywania terapii.

f) Chociaż alemtuzumab jest komercyjnie niedostępny dla terapii CLL, może zostać uzyskany dla celów klinicznych. Efektywność jest niższa przy masywnej (>5 cm) limfadenopatii. Należy monitorować reaktywację wirusa cytomegalii.

3.3.6. AHS 2015

I linia leczenia

Wytyczne AHS z 2015 roku zalecają, by w przypadku wczesnych etapów CLL zastosować strategię uważnej obserwacji („*watch and wait*”). Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna zostać podjęta na podstawie występujących objawów, stopnia zaawansowania choroby lub oznak gwałtownej progresji choroby. [75]

W zależności od stanu pacjenta, AHS rekomenduje następujące leczenie:

- schemat FCR – dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym i bez chorób współistniejących, u których tolerowane będzie agresywne leczenie,
- mniej agresywne terapie, takie jak rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną, fludarabiną lub chlorambucylem, bądź chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem – w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi,
- chlorambucyl doustnie – w przypadku pacjentów o słabym stanie zdrowia, z ciężkimi chorobami współistniejącymi, u których terapia dożylna nie jest możliwa; wraz z I linią leczenia pacjenci powinni otrzymać także przeciwciało monoklonalne anty-CD20,
- ibrutynib, allo-HSCT lub nowe leki stosowane podczas udziału w badaniach klinicznych – w przypadku pacjentów ze stwierdzoną obecnością delecji 17p. [75]

II linia leczenia

W II linii leczenia AHS zaleca:

- schemat FCR – w przypadku pacjentów z wczesnym nawrotem choroby (<24 mies.), którzy wcześniej nie stosowali rytuksymabu, a ponadto u pacjentów po długiej remisji (>24 mies.) od wcześniejszego leczenia schematem FCR,
- idelalizyb + rytuksymab lub ibrutynib – u pacjentów wysokiego ryzyka (nawrót choroby po mniej niż 36 mies. od immunochemioterapii), a także u pacjentów z przeciwwskazaniem do terapii opartej na fludarabinie,
- fludarabina + niskie dawki alemtuzumabu – w przypadku leczenia nawrotowej lub odpornej CLL,
- allo-HSCT – u chorych poniżej 65 r.ż., niewykazujących odpowiedzi na wcześniejsze leczenie CLL, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu pierwszego roku od leczenia fludarabiną lub w ciągu dwóch lat od leczenia immunochemioterapią opartą na fludarabinie, lub u chorych z delecją 17p. [75]

3.3.7. CCO 2014, 2015

Wytyczne CCO z 2014 i 2015 roku dotyczące stosowania rytuksymabu oraz alemtuzumabu w leczeniu CLL nie zawierają informacji na temat szczególnej populacji pacjentów CLL jaką są pacjenci z del(17p) i/lub mutacją TP53. Poniżej przedstawiono zalecenia leczenia CLL, bez wyszczególnienia leczenia pacjentów z del(17p) i/lub mutacją TP53.

I linia leczenia

Zgodnie z wytycznymi CCO z 2015 roku pacjenci zakwalifikowani do chemioterapii opartej na fludarabinie powinni otrzymywać to leczenie w skojarzeniu z rytuksymabem, natomiast u pacjentów kwalifikujących się do terapii chlorambucylem, połączenie go z rytuksymabem jest do rozważenia. U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania wielolekowej chemioterapii zaleca się stosowanie rytuksymabu w monoterapii. [76]

II linia leczenia

Pacjenci nawrotem choroby lub opornością na leczenie, kwalifikujący się do terapii opartej na fludarabinie, powinni otrzymywać ją w skojarzeniu z rytuksymabem. [76] Ponadto, zgodnie z wytycznymi CCO z 2014 roku dotyczącymi stosowania alemtuzumabu w leczeniu CLL, alemtuzumab jest opcją terapeutyczną rekomendowaną w leczeniu postępującego, objawowego CLL u pacjentów opornych na schematy terapeutyczne zawierające leki alkilujące i fludarabinę. [77]

3.4. Podsumowanie wytycznych terapii CLL

Wszystkie uwzględnione wytyczne podkreślają, że chorzy na CLL powinni podlegać aktywnemu leczeniu po spełnieniu określonych kryteriów (Rozdz. 2.7.1). Pacjenci niespełniający kryteriów rozpoczęcia leczenia powinni podlegać obserwacji (strategia „*watch and wait*”).

Zgodnie z wytycznymi, sposób oraz intensywność leczenia są uzależnione od wieku pacjenta, jego stanu ogólnego oraz obecności chorób współistniejących. Kolejnymi zmiennymi warunkującymi sposób leczenia są poziom tolerancji lekowej oraz profil cytogenetyczny pacjenta, w tym obecność delecji 17p i/lub mutacji genu TP53, w kierunku których należy przeprowadzić odpowiednie testy jeszcze przed rozpoczęciem leczenia CLL. Jednocześnie zwraca się uwagę, że obecność delecji 17p i/lub mutacji TP53 jest związana z gorszym rokowaniem pacjenta i opornością na leki alkilujące i analogi puryn.

Schematem najczęściej zalecanym w I linii leczenia CLL jest immunochemioterapia FCR złożona z rytuksymabu, cyklofosfamidu oraz fludarabiny. Pacjenci w umiarkowanym stanie zdrowia lub niekwalifikujący się do terapii fludarabiną mogą stosować terapię opartą o bendamustynę w monoterapii lub bendamustynę skojarzoną z rytuksymabem. Oprócz tego, pacjenci w zaawansowanym wieku lub z chorobami współistniejącymi mogą stosować terapię opartą na chlorambucylu w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem, ofatumumabem lub obinutuzumabem.

Proponowane opcje leczenia II i kolejnych linii CLL również są zróżnicowane. Większość wytycznych w przypadku dłuższej remisji (>24–36 mies.) zaleca kolejne zastosowanie tego samego schematu co w I linii leczenia. W tym przypadku najczęściej zaleca się schemat **FCR**. Dla chorych opornych na fludarabinę lub z krótkim czasem remisji od zakończenia terapii (<24–36 mies.) najczęściej zaleca się **bendamustynę skojarzoną z rytuksymabem lub ofatumumabem, bendamustynę w monoterapii,**

a także **chlorambucyl w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, ofatumumabem lub obinutuzumabem**. Nowsze wytyczne (NCCN, ESMO) zalecają także stosowanie nowych terapii inhibitorami receptora komórek B (BCR) – **idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem i ibrutynib w monoterapii**. W przypadku osób młodych, w dobrym stanie ogólnym można rozważyć przeprowadzenie **allo-HSCT**.

W przypadku osób z delecją 17p i/lub mutacją TP53 liczba zalecanych opcji terapeutycznych jest o wiele mniejsza niż dla pacjentów bez delecji/mutacji. W najnowszych wytycznych zaleca się stosowanie terapii inhibitorami receptora komórek B (BCR). Ponadto można stosować terapię opartą o **alemtuzumab w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem, fludarabiną lub wysokimi dawkami kortykosteroidów, a te ostatnie także w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem**. Większość wytycznych zaleca ponadto przeprowadzenie **allo-HSCT**. Leczenie tego typu jest jedyną metodą dającą szansę całkowitego wyleczenia CLL, jednakże dotyczy głównie osób młodych będących w dobrym stanie ogólnym.

Standardowe postępowanie w CLL (Rysunek 8) oraz zestawienie najczęściej zalecanych terapii w CLL w zależności od obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 przedstawiono poniżej (Rysunek 7).

Rysunek 7.

Terapie zalecane przez wytyczne dla pacjentów w podziale na obecność lub brak obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53

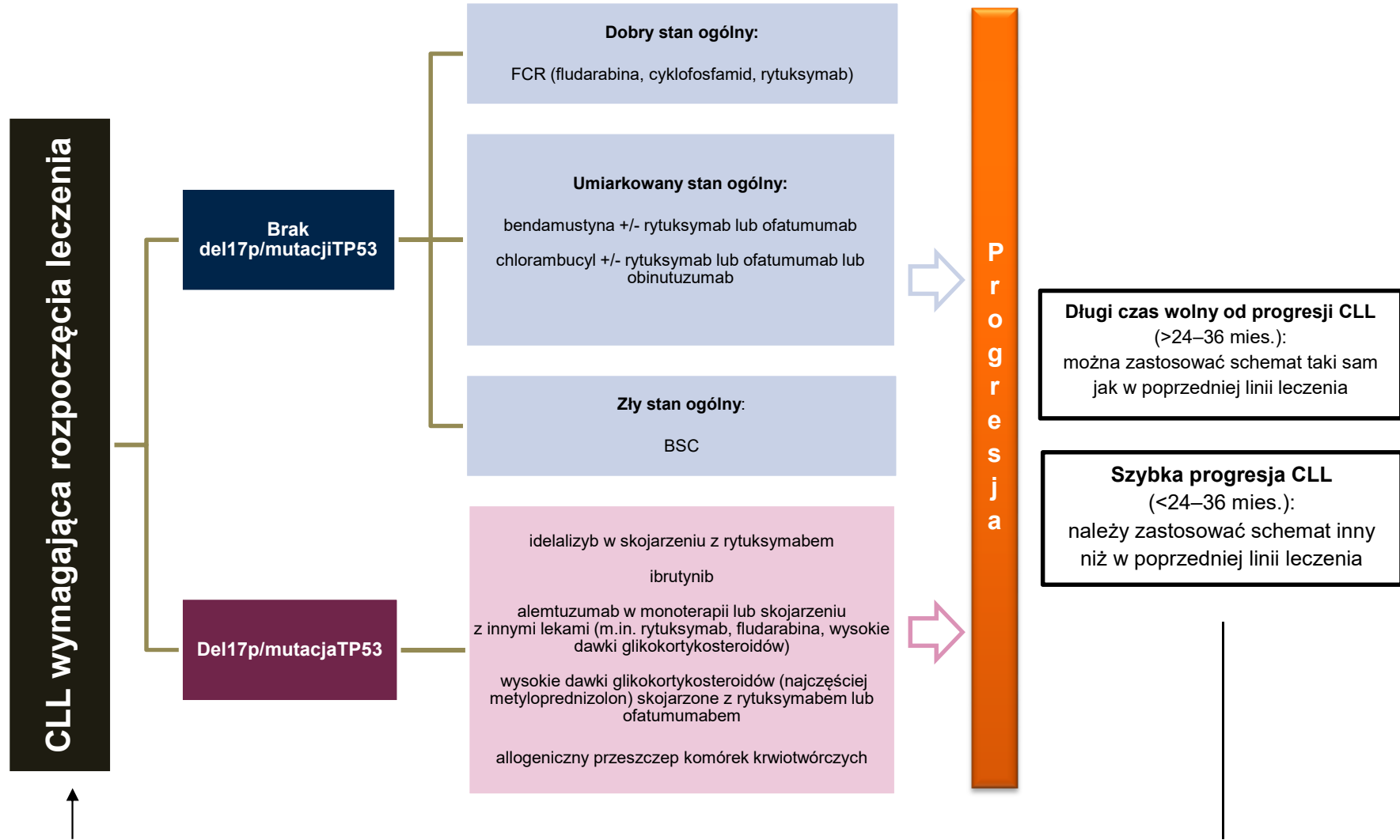
Terapie najczęściej zalecane w przypadku braku delecji 17p i/lub mutacji TP53

- **Oparte o fludarabinę:**
 - schematy FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab)
 - schematy FC (fludarabina + cyklofosfamid),
 - fludarabina w monoterapii
- **Oparte o bendamustynę:**
 - schemat BR (bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem)
 - bendamustyna w skojarzeniu z ofatumumabem
 - bendamustyna w monoterapii
- **Oparte o chlorambucyl:**
 - chlorambucyl w skojarzeniu z rytuksymabem
 - chlorambucyl w skojarzeniu z ofatumumabem
 - chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem
 - chlorambucyl w monoterapii
- **Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem**
- **Ibrutynib w monoterapii**
- **Obinutuzumab w monoterapii**
- **Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)**

Terapie najczęściej zalecane w przypadku obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53

- **Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)**
- **Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem**
- **Ibrutynib w monoterapii**
- **Alemtuzumab w monoterapii lub skojarzeniu z m.in. kortykosteroidami, rytuksymabem lub analogiem purynowym (np. fludarabina)**
- **Wysokie dawki kortykosteroidów w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem**
- **Udział w badaniach klinicznych**

Rysunek 8.
Schemat postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej w podziale na obecność lub brak obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53



4. AKTUALNY STATUS REJESTRACYJNY W POLSCE

Obecnie w Polsce, w tym w ramach procedury centralnej w UE, zarejestrowane w terapii CLL są leki z różnych grup farmakoterapeutycznych:

- idelalizyb,
- ibrutynib,
- bendamustyna,
- chlorambucyl,
- rytuksumab,
- fludarabina,
- cyklofosfamid,
- ofatumumab,
- obinutuzumab,
- wenetoklaks,
- metyloprednizolon (Tabela 20). [41, 80–120]

Terapiami niezarejestrowanymi w terapii CLL są natomiast alemtuzumab oraz lenalidomid (Tabela 20).

Tabela 20.
Leki zarejestrowane w Polsce/Unii Europejskiej do stosowania w terapii CLL

Preparat	Charakterystyka	Produkt leczniczy	Kat. dostępności	Wskazania rejestracyjne dla CLL	Referencje
Idelalizyb	inh bitor PI3Kδ (3-kinazy fosfotyloinozytolu p110δ)	Zydelig	Rpz	<ul style="list-style-type: none"> w terapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymabem lub ofatumumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię, lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delekcji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii 	[80, 121–123]
Ibrutynib	inh bitor BTK (kinazy tyrozynowej Brutona)	Imbruvica	Rpz	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię 	[41, 121–123]
Bendamustyna	Lek a kilujący	Bendamustine Accord, Bendamustine Actavis, Bendamustine Glenmark, Bendamustine Helm, Bendamustine Intas, Bendamustine Kabi, Bendamustine Sandoz, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva, Bendamustyna Medac, Ledufan, Levact, Lynetoril	Rp	<ul style="list-style-type: none"> leczenie I rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów CTH zawierających fludarabinę 	[81–93, 121–123]
Chlorambucyl	Lek a kilujący	Leukeran	Rp	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła białaczka limfatycznej 	[94, 121–123]
Rytuksumab	Przeciwciało monoklonalne anti-CD20	MabThera	Rpz	<ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z CTH u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych oraz opornych na leczenie lub z nawrotem choroby 	[95, 121–123]
Fludarabina	Antymetabolit, analog puryn	Fludara Oral Fludarabine-Ebewe Fludarabine Accord Fludaravine Actavis Fludarabine Mylan Fludarabine Teva Fludarabine Kabi	Rp Lz	<ul style="list-style-type: none"> leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu, przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (CLL) u pacjentów z wystarczającą rezerwą szpikową (leczenie I rzutu tylko w przypadkach zaawansowanej choroby w III/IV stopniu wg klasyfikacji Rai (C wg klasyfikacji Bineta) lub I/II stopniu wg klasyfikacji Rai (A/B wg klasyfikacji Bineta), jeśli u pacjenta występują objawy choroby lub cechy progresji choroby); 	[96–101, 121–123]

Preparat	Charakterystyka	Produkt leczniczy	Kat. dostępności	Wskazania rejestracyjne dla CLL	Referencje
Cyklofosamid	Lek a kilujący	Endoxan Demacylan	Rp, Lz Lz	w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym: • białaczki – ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytów (ALL, CLL) i białaczka szpikowa; leczenie kondycjonujące, poprzedzające przeszczepienie szpiku kostnego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki szpikowej w połączeniu z napromienianiem całego ciała lub z busulfanem	[103–106, 121–123]
Ofatumumab	Przeciwciało monoklonalne anti-CD20	Arzvera	Rpz	• uprzednio nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) – w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną w leczeniu pacjentów z CLL, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną • CLL oporna na leczenie – leczenie pacjentów z CLL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem	[107, 121–123]
Obinutuzumab	Przeciwciało monoklonalne anti-CD20	Gazyvaro	Rpz	• przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) – w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny	[108, 121–123]
Wenetoklaks	selektywny inhibitor białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. <i>B-cell lymphoma 2</i>).	Venclexta	Rpz	• w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, • w monoterapii do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B	[109, 121–123]
Metylprednizolon	GKS	Advantan Depo-Medrol Medrol Meprelon Metylpred Solu-Medrol Metylprednisolone Sopharma Metylprednisolone Teva	Rp	Choroby nowotworowe. Leczenie paliatywne: • białaczki i chłoniaków u dorosłych, • ostrej białaczki u dzieci.	[110–124]
Alemtuzumab	Przeciwciało monoklonalne anti-CD52	Lemtrada	Rpz	• Brak rejestracji w CLL.	[47, 121–123, 125, 126]
Lenalidomid	Lek immunosupresyjny	Revlimid	Rpz	• Brak rejestracji w CLL.	[121–123, 127]

Kolor pomarańczowy – Leki zarejestrowane w innym wskazaniu niż leczenie CLL, Lz – leki stosowane wyłącznie w leczeniu zamkniętym, Rp – leki wydawane z przepisu lekarza, Rpz – leki wydawane z przepisu lekarza do zastrzonego stosowania;

5. AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Poniżej zestawiono opcje terapeutyczne stosowane w ≥ 2 linii leczenia CLL, aktualnie refundowane w Polsce:

- poszczególne substancje lecznicze,
- procedurę przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Substancje lecznicze stosowane w terapii CLL

Status refundacyjny leków stosowanych w terapii CLL przedstawiono poniżej (Tabela 21). [128] Aktualnie w Polsce refunduje się m.in. schemat FCR, chlorambucyl i bendamustynę w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem. Metyloprednizolon w CLL stosuje się dożylnie przez 5 kolejnych dni cyklu leczenia. [129] Jednakże metyloprednizolon w postaci do stosowania dożylnego nie jest obecnie refundowany w terapii CLL. [128] Przyjęto zatem założenie, że dożylnie stosowanie metyloprednizolonu w przebiegu CLL jest finansowane w Polsce w ramach hospitalizacji pacjenta.

Tabela 21.
Status refundacyjny leków stosowanych w leczeniu CLL [128]

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją	Lista	Odpłatność
Asparaginaza	Asparaginase medac	WLR C	bezpłatne
Bleomycyna	Bleomedac	WLR C	bezpłatne
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	WLR C	bezpłatne
Chlorambucyl	Leukeran	WLR A1 ^{a,b} i C	bezpłatnie (WLR A1 i C)
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Teva, Cisplatin Accord	WLR C	bezpłatne
Kladrybina	Biodribin	WLR C	bezpłatne
Cyklofosfamid	Endoxan	WLR A1 ^{a,c,d} i C	bezpłatne (WLR A1 ^a i C); ryczałt (WLR A1 ^{c,d})
Cytarabina (roztwór)	Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar	WLR C	bezpłatne
Cytarabina (zawiesina)	DepoCyte	WLR C	bezpłatne
Dakarbazyne	Detimedac	WLR C	bezpłatne
Doksorubicyna	Adr blastina PFS, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicinum Accord	WLR C	bezpłatne
Epirubicyna	Epimedac, Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Episindan, Farmorubicin PFS	WLR C	bezpłatne
Etopozyd	Etoposid-Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	WLR C	bezpłatne
Fludarabina	Fludara Oral, Fludarabine Teva, Accord, Atavis	WLR C	bezpłatne
Idarubicyna	Zavedos	WLR C	bezpłatne
Ifosfamid	Holoxan	WLR C	bezpłatne

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją	Lista	Odpłatność
Interferon alfa-2b	IntronA	WLR B ^e i C	bezpłatne (WLR B i C)
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	WLR A1 ^{a,f} i C	bezpłatne (WLR A1 ^a i C); ryczałt (WLR A1 ^f)
Metotreksat	Methotrexat - Ebewe, Trexan	WLR A1 ^{a,c} i C	bezpłatne (WLR A1 ^a i C); ryczałt (WLR A1 ^c)
Pegasparagasum	Oncaspar	WLR C	bezpłatne
Rytuksymab	MabThera	WLR B ^g i C	bezpłatne (WLR B i C)
Tioguanina	Lanvis	WLR A1 ^a i C	bezpłatne (WLR A1 i C)
Winblastyna	Vinblastin-Richter	WLR C	bezpłatne
Winkrystyna	Vincristine Teva, Vincristin-Richter	WLR C	bezpłatne
Bendamustyna^h	Bendamustine Accord, Bendamustine Actavis, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva, Bendamustine Intas, Bendamustine Sandoz, Levact	WLR C	bezpłatne

a) Wskazanie objęte refundacją: „nowotwory złośliwe”.

b) Wskazanie pozarejestryjne objęte refundacją: „amyloidoza”.

c) We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

d) We wskazaniach pozarejestryjnych: choroby autoimmunizacyjne, amyloidoza, zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami, sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

e) W ramach programów lekowych objętych refundacją: B.1 („Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD–10 B18.1)”) oraz B.2 („Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD–10 B18.2)”).

f) Wskazania objęte refundacją: choroba Leśniowskiego–Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

g) W ramach programów lekowych objętych refundacją: B.12 (“Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)”), B.33 (“Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”) oraz B.75 (“Leczenie aktywnej postaci ziarniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8)”).

h) W przypadku: 1. przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Binet) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę, 2. przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny.

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych

W ramach świadczeń transplantologicznych, NFZ finansuje procedury związane z pobieraniem i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. W systemie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) tego typu zabiegi są zakwalifikowane do sekcji S katalogu grup JGP tzn. Choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne, i są skatalogowane według typu przeszczepu i pokrewieństwa dawcy jako:

- S21 – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych,
- S22 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA,
- S23 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego. [130, 131]

6. REKOMENDACJE AGENCJI HTA

Poniżej ujęto rekomendacje agencji HTA dla terapii zalecanych przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej do stosowania wśród chorych z CLL z obecnością delecji 17p/mutacji TP53: idelalizyb + rytuksymab oraz ibrutynib.

Terapia złożona z idelalizybu i rytuksymabu uzyskała pozytywne rekomendacje odnośnie do jej finansowania wydane przez agencje HTA w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Francji (HAS), Australii (PBAC) oraz Kanadzie (CADTH/pCODR). Wszystkie analizowane zagraniczne agencje HTA wydały pozytywne rekomendacje odnośnie do finansowania terapii idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem w \geq II linii leczenia pacjentów z CLL, przy czym agencja NICE zawęziła populację do pacjentów z szybką progresją (24 mies.) od ostatniego leczenia (Tabela 22). [65, 132–136]

Ibrutynib otrzymał negatywną rekomendację finansową AOTMiT u pacjentów z oporną na leczenie lub szybko nawracającą (24 mies.) CLL. Agencje NICE, SMC i HAS pozytywnie oceniły ibrutynib w leczeniu pacjentów w \geq II linii CLL lub pacjentów leczonych w I linii z delecją 17p/mutacją TP53 u których niemożliwa chemioimmunoterapia. Agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację (warunek: akceptowalny poziom efektywności kosztowej) dla ibrutynibu stosowanego u pacjentów leczonych w \geq II linii CLL, u których niemożliwe jest stosowanie analogów puryn (np. fludarabiny). [137–142]

Tabela 22.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania idelalizybu stosowanego w leczeniu CLL

Agencja HTA	Rekomendacja	Populacja	Uwagi
Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem			
AOTMiT	Brak rekomendacji	Nie dotyczy	x
NICE	Pozytywna rekomendacja [65, 78, 79]	<ul style="list-style-type: none"> W I linii leczenia CLL w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z del(17p)/mTP53 oraz z przeciwwskazaniem do immuno-CTH W terapii skojarzonej z rytuksymabem u uprzednio leczonych pacjentów z CLL, którzy ulegli progresji choroby w ciągu 24 mies. od ostatniej terapii 	Agencja NICE w marcu 2016 roku wydała tymczasową rekomendację, aby nie rozpoczynać leczenia idelalizybem u osób z uprzednio nieleczoną CLL z obecną del(17p) lub mTP53. EMA zaleca ścisły monitoring bezpieczeństwa wszystkich pacjentów leczonych idelalizybem [78, 79]
SMC	Pozytywna rekomendacja [133]	<ul style="list-style-type: none"> W I linii leczenia CLL w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z del(17p)/mutacją TP53 oraz z przeciwwskazaniem do immuno-CTH W \geqII linii leczenia CLL w skojarzeniu z rytuksymabem 	x

Agencja HTA	Rekomendacja	Populacja	Uwagi
HAS	Pozytywna rekomendacja [134]	<ul style="list-style-type: none"> W I linii leczenia CLL w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z del(17p)/mutacją TP53 oraz z przeciwwskazaniem do immuno-CTH W \geqII linii leczenia CLL w skojarzeniu z rytuksymabem 	x
CADTH/pCODR	Pozytywna rekomendacja [135]	<ul style="list-style-type: none"> W \geqII linii leczenia CLL w skojarzeniu z rytuksymabem 	x
PBAC	Pozytywna rekomendacja [136]	<ul style="list-style-type: none"> W \geqII linii leczenia CLL w skojarzeniu z rytuksymabem 	x
Ibrutynib			
AOTMiT	Rekomendacja negatywna [137]	<ul style="list-style-type: none"> Oporność na leczenie w trakcie uprzedniego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia terapii 	x
NICE	Pozytywna rekomendacja [138]	<ul style="list-style-type: none"> I linia, chorzy z (del(17p)/mTP53) u których nie można zastosować chemioimmunoterapii, \geqII linia leczenia 	Pod warunkiem dostarczenia leku przez producenta ze zniżką uzgodnioną w ramach programu dostępu dla pacjenta (ang. <i>patients access scheme</i>)
SMC	Pozytywna rekomendacja [140]	<ul style="list-style-type: none"> I linia, chorzy z (del(17p)/mTP53) u których nie można zastosować chemioimmunoterapii, \geqII linia leczenia 	x
HAS	Pozytywna rekomendacja [139]	<ul style="list-style-type: none"> I linia, chorzy z (del(17p)/mTP53) u których nie można zastosować chemioimmunoterapii, \geqII linia leczenia 	x
CADTH/pCODR	Pozytywna rekomendacja [141]	<ul style="list-style-type: none"> \geqII linia, pacjenci u których nie można zastosować leczenia opartego na pochodnych puryn (np. na fludarabinie) 	x
PBAC	W toku [142]	<ul style="list-style-type: none"> Nie dotyczy 	x

7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW

Opisane poniżej substancje są stosowane w ramach schematów leczenia w terapii chorych z CLL z delecją 17p i/lub mutacją TP53:

IDELA + RTX	Idelalizyb, rytuksymab
FCR	Fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
BEND	Bendamustyna w monoterapii
BEND + RTX	Bendamustyna, rytuksymab
CLB	Chlorambucyl w monoterapii
CLB + RTX	Chlorambucyl, rytuksymab
HDMP + RTX	Wysokie dawki metyloprednizolonu, rytuksymab

7.1. Idelalizyb

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX47. [80]

Mechanizm działania

Idelalizyb hamuje 3-kinazę fosfatydyloinozytolu p110 δ (PI3K δ), która wykazuje nadaktywność w B-komórkowych nowotworach złośliwych i ma podstawowe znaczenie dla wielu szlaków sygnalizacyjnych, które kierują proliferacją, przeżyciem, umiejscowieniem i retencją komórek nowotworowych w tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym. Idelalizyb jest wybiórczym inhibitorem wiązania adenozylo-5'-trifosforanu (ATP) z domeną katalityczną PI3K δ , prowadząc do zahamowania fosforylacji fosfatydyloinozytolu, kluczowego lipidowego wtórnego przekaźnika i zapobieżenia fosforylacji Akt (kinazy białkowej B). [80]

Idelalizyb indukuje apoptozę i hamuje proliferację w liniach komórkowych pochodzących ze złośliwych komórek B i w pierwotnych komórkach nowotworowych. Idelalizyb poprzez zahamowanie przekazywania sygnałów przez receptory chemokin CXCR4 i CXCR5, indukowane odpowiednio przez CXCL12 i CXCL13, hamuje osadzanie i retencję złośliwych komórek B w mikrośrodowisku nowotworu, w tym tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym. [80]

Postać farmaceutyczna

Owalna tabletką powlekana zawierająca 100 mg (pomarańczowa tabletką) lub 150 mg (różowa tabletką) idelalizybu z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i wielkością dawki (100 lub 150) na drugiej stronie. [80]

Wskazania do stosowania

Produkt Zydelig® jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 (rytuksymabem lub ofatumumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL):

- którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię, lub
- jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii. [80]

Produkt Zydelig® jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. *Follicular Lymphoma, FL*), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia. [80]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu Zydelig® to 150 mg, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. [80]

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Zydelig® i upłynęło mniej niż 6 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i powrócić do prawidłowego schematu dawkowania. Jeśli pacjent pominął dawkę i upłynęło więcej niż 6 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania. [80]

Pacjentów należy poinformować, aby połykali tabletkę w całości. Tabletki powlekanej nie należy żuć ani rozgniatać. Tabletkę powlekaną można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia. [80]

Leczenia produktem Zydelig® nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimikolwiek objawami trwającego układowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego. Wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalizybem, należy podawać leczenie profilaktyczne przeciw *Pneumocystis jirovecii*. Pacjentów należy monitorować w czasie leczenia w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony układu oddechowego. Należy przeprowadzać regularne kliniczne i laboratoryjne badania przesiewowe w kierunku zakażenia wirusem cytomegalii. U wszystkich pacjentów należy monitorować morfologię krwi co najmniej raz na 2 tyg. w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia idelalizybem i co najmniej raz na tydzień u pacjentów z ANC poniżej 1000 na mm³. Należy monitorować aktywność AlAT, AspAT i stężenie całkowitej bilirubiny u wszystkich pacjentów co 2 tyg. w ciągu pierwszych 3 mies. leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniem klinicznym. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc należy przerwać stosowanie idelalizybu i zastosować odpowiednie leczenie pacjenta. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Zydelig® z umiarkowanymi lub

silnymi induktorami CYP3A. Należy unikać jednoczesnego stosowania idelalizybu z substratami CYP3A powodującymi ciężkie i/lub zagrażające życiu działania niepożądane. Zalecane jest wzmożone monitorowanie działań niepożądanych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i ostrożność w przypadku podawania produktu Zydelig® w tej grupie pacjentów oraz u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania idelalizybu i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. [80]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku:

- rdzenia tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza (E463), kroskarmeloza sodowa, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian,
- otoczki: alkohol poliwinylowy (E1203), makrogol 3350 (E1521), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553B), żółcień pomarańczowa FCF (E110) w tabletkce 100 mg lub żelaza tlenek czerwony (E172) w tabletkce 150 mg. [80]

Zdarzenia niepożądane

Ocena zdarzeń niepożądanych jest oparta na jednym badaniu fazy 3 i siedmiu badaniach fazy 1 i 2. [80]

Tabela 23 zawiera najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia idelalizybem w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20. [80]

Tabela 23.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem idelalizybu wg skali CTCAE [80]

Stopień nasilenia objawu	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Dowolny stopień	Zakażenia, neutropenia, biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka ^a , gorączka, zwiększone stężenie trójglicerydów	Zapalenie płuc
≥3. stopień	Zakażenia, neutropenia, biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy, zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zapalenie płuc, wysypka ^a , gorączka, zwiększone stężenie trójglicerydów

a) Obejmuje zalecaną terminologię: złuszczone zapalenie skóry, wysypkę polekową, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę grudkową, swędzącą wysypkę i wysypkę złuszczącą.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Zydelig® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 18 września 2014 roku na podstawie pozwolenia nr EU/1/14/938/001 przyznanego podmiotowi odpowiedzialnemu Gilead Sciences International Ltd (Cambridge, Wielka Brytania), jak i znajduje się w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 6 kwietnia 2016 roku. [80, 121, 143]

Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Zydelig® nie jest ujęty w wykazie leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [144]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 24.
Preparaty idealizyzy dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [121]

Preparat	Wytwórca
Zydelig	Gilead Sciences Ltd.

7.2. Rytuksymab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L 01 XC 02. [95]

Mechanizm działania

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarnicznych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. [95]

Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy. [95]

Postać farmaceutyczna

Przejrzysty, bezbarwny koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, który zawiera 10 mg/ml rytuksymabu. Każda fiolka zawiera 100 mg rytuksymabu. Fiolki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku butylowego, zawierające 100 mg rytuksymabu w 10 ml roztworu lub zawierające 500 mg rytuksymabu w 50 ml roztworu. [95]

Przejrzysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy roztwór do wstrzykiwań podskórnych, który zawiera 120 mg/ml rytuksymabu. Każda fiolka zawiera 1400 mg/11,7 ml rytuksymabu. [95]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

Chłoniaki niezziarnicze (NHL)

Produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią, a także jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. [95, 145]

Produkt leczniczy w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. [95, 145]

Produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). [95, 145]

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)

Produkt leczniczy w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym przedmiotowym lekiem, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie tym lekiem w skojarzeniu z chemioterapią. [95, 145]

Reumatoidalne zapalenie stawów

Rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces

zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). [95, 145]

Wykazano, że podawanie rytuksymabu w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną. [95, 145]

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Produkt leczniczy w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*, MPA). [95, 145]

Produkt leczniczy w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

Produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią, a także jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. [95, 145]

Produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). [95, 145]

Dawkowanie i sposób podawania

Przewlekła białaczka limfocytowa

U pacjentów z CLL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu urykostatyków na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z CLL, u których liczba limfocytów wynosi $>25 \times 10^9/l$ powinni otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji leku, aby obniżyć szybkość rozwoju i ciężkość ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania kinin. [95]

Zalecana dawka przedmiotowego leku w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji rytuksymabu. [95]

Szczególne grupy pacjentów

- Dzieci i młodzież
 - Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.
- Pacjenci w podeszłym wieku
 - Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku >65 lat). [95]

Przed każdym podaniem produktu leczniczego należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego. W przypadku chorych na chłoniaki nieziarnicze lub CLL, którzy nie otrzymują rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem. [95]

Przygotowany roztwór leku należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa. [95]

Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych zdarzeń niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków. Łagodne i umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z wlewem (IRR) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów. [95]

Podczas podawania rytuksymabu, w razie wystąpienia reakcji alergicznej, leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie podawania produktu leczniczego należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed wlewem. Podczas leczenia rytuksymabem należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię. Podczas terapii należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilów i płytek krwi. [95]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu cytrynian, polisorbitat 80, sodu chlorek, wodorotlenek sodu i kwas solny. [95]

Czynne, ciężkie zakażenia (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne). [95]

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. [95]

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rytuksymabu są podane poniżej (Tabela 25). W przypadku każdej z jednostek chorobowych określenie częstości występowania uwzględniało zdarzenia niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz oznakowanych jednostek, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane (≥ 3 . stopnia wg kryteriów toksyczności NCI). [95]

Tabela 25.

Polekowe zdarzenia niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestacyjnych u pacjentów z NHL i CLL leczonych rytuksymabem w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią [95]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenia bakteryjne, zakażenie wirusowe, zapalenie oskrzeli ^a , neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką ^a , trombocytopenia, zdarzenia niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie ^a , gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG	posocznica, zapalenie płuc ^a , infekcje z gorączką ^a , półpasiec ^a , zakażenia układu oddechowego ^a , zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, ostre zapalenie oskrzeli ^a , zapalenie zatok przynosowych ^a , wirusowe zapalenie wątroby typu B ^b , niedokrwistość, niedokrwistość plastyczna ^a , granulocytopenia ^a , nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia, parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, szumy uszne, ból ucha, zawał serca ^{a,c} , arytmia, migotanie przedsionków ^a , tachykardia, zaburzenia sercowe ^a , nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia polykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry ^a , wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie ^a , dreszcze ^a , niewydolność wielonarządowa ^a

a) W obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane (≥ 3 . stopnia wg kryteriów toksyczności NCI).

b) W tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia, najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu FCR u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem CLL.

c) Obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i/lub po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii. Najczęściej związane z AE spowodowanymi wlewem.

Status rejestracyjny

Rytuksymab (produkt leczniczy MabThera) otrzymał w dniu 2 czerwca 1998 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 2 czerwca 2008 roku. [95]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, rytuksymab (produkt leczniczy MabThera) jest dostępny bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.51, jak i w ramach programów lekowych: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD–10 C82, C83)”, „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu

agresywnym (ICD–10 M05, M06, M08)” oraz „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD–10 M31.3, M31.8)”. [144]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 26.
Preparaty dostępne w Polsce⁵ [121]

Preparat	Wytwórca
MabThera	Roche Pharma AG, Niemcy

7.3. Bendamustyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, kod ATC: :L 01 AA 09. [92]

Mechanizm działania

Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA. Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodoru bendamustyny udowodniono w szeregu badań in vitro przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach in vivo na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc). W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, chlorowodorek bendamustyny charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednakże liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka. [92]

⁵ Komitet Produktów Leczniczych stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) wydał pozytywną opinię dotyczącą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Truxima (rytuksymab). Ostateczna decyzja Komisji Europejskiej w sprawie dopuszczenia do obrotu produktu Truxima nie została jeszcze wydana. [145]

Postać farmaceutyczna

Biały, mikrokryształiczny proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o końcowym stężeniu substancji czynnej 2.5mg/ml. [92, 121]

Fiolki z brunatnego szkła typu I o pojemności 26 ml lub 60 ml, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*. [92]

Fiolka o pojemności 26 ml zawiera 25 mg chlorowodoru bendamustyny i pakowana jest w pudełko tekturowe po 5 i 20 sztuk. [92]

Fiolka o pojemności 60 ml zawiera 100 mg chlorowodoru bendamustyny i pakowana jest w pudełko tekturowe po 5 sztuk. [92]

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie. [92]

Wskazania do stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) - leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę. [92]

Chłoniaki niezziarnicze o powolnym przebiegu - w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. [92]

Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie – Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib. [92]

Dawkowanie i sposób podawania

Wyjściowe upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczość hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż, odpowiednio 3000/ μ l lub 75000/ μ l. [92]

Lek należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut. [92]

Przewlekła białaczka limfocytowa (monoterapia)

Chlorowodorek bendamustyny w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1. i 2. cyklu; co 4 tygodnie. [92]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Okres karmienia piersią. Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy >3,0 mg/dl). Żółtaczka. Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/ μ l i/lub liczby płytek krwi poniżej 75000/ μ l). Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia. Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią. Szczepienie przeciw żółtej febrze. [92]

Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem chlorowodoru bendamustyny. [92]

Tabela 27.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem bendamustyny. [92]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenia NOK, leukopenia NOK, trombocytopenia, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka, niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	Zespół rozpadu guza, krwotok, niedokrwistość, neutropenia, reakcje nadwrażliwości NOK, bezsenność, zaburzenia czynności serca (takie jak palpitacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu), niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności płuc, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zaburzenia skórne NOK, zanik miesiączki, ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia, zwiększenie aktywności AspAT/AIAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia

NOK – nieopisane w innej kategorii

Status rejestracyjny

Chlorowodorek bendamustyny (produkt leczniczy Levact) otrzymał w dniu 7 lipca 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie następujących krajów Unii Europejskiej: Niemcy, Austria, Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Włochy, Luksemburg, Polska, Hiszpania i Wielka Brytania. [146]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, produkty lecznicze Bendamustine Accord, Bendamustine Actavis, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva, Bendamustine Intas, Bendamustine Sandoz oraz Levact są dostępne bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.67. [144]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 28.
Preparaty dostępne w Polsce [86, 89, 90, 121]

Preparat	Wytwórca
Bendamustine Accord	Accord Healthcare Ltd., Wessling Hungary Kft.
Bendamustine Helm	Helm AG, Niemcy
Bendamustine Intas	Accord Healthcare Ltd., Wessling Hungary Kft.
Levact	Temmler Werke GmbH, Niemcy
Lynetoril	Helg AG, Niemcy
Bendamustine Actavis	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
Bendamustine Glenmark	Synthon Hispania S.L. Synthon s.r.o.
Bendamustine Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Bendamustine Sandoz	Helm AG S.C. POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.
Bendamustine STADA	Synthon Hispania S.L. Synthon s.r.o. STADA Arzneimittel AG cell pharm GmbH
Bendamustine Zentiva	Zentiva, k.s.
Bendamustyna medac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Ledufan	Synthon Hispania S.L. Synthon s.r.o. Egis Pharmaceuticals PLC

7.4. Chlorambucyl

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, alkilujące (kod ATC: L 01 AA 02). [94]

Mechanizm działania

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego; działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący. Oprócz zaburzenia replikacji DNA chlorambucyl indukuje apoptozę komórek poprzez akumulację cytozolowego p53 i następnie aktywację promotora apoptozy (Bax). [94]

Postać farmaceutyczna

Brązowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, oznaczone napisem „GX EG3” po jednej stronie i „L” po drugiej stronie. Każda tabletką zawiera 2 mg chlorambucylu. [94]

Wskazania do stosowania

Do leczenia następujących chorób:

- choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej),
- niektórych postaci nieziarnicznych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin's lymphoma),
- przewlekłej białaczki limfatycznej,
- makroglobulinemii Waldenstroma. [94]

Dawkowanie i sposób podawania

Lek podaje się doustnie i należy go przyjmować codziennie na pusty żołądek (co najmniej godzinę przed posiłkami lub trzy godziny po posiłkach). [94]

Przewlekła białaczka limfatyczna

Dawkowanie u dorosłych

Leczenie rozpoczyna się zazwyczaj u pacjentów z wyraźnymi objawami chorobowymi lub z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (lecz nie w przypadku niewydolności szpiku), mającymi swoje odzwierciedlenie w badaniu morfologicznym krwi obwodowej. [94]

Początkowo lek podaje się w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10000/ μ l. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,1 mg/kg mc./dobę. Zazwyczaj po 2 latach leczenia u niektórych pacjentów liczba leukocytów osiąga prawidłowe wartości, uprzednio powiększone węzły chłonne oraz śledziona stają się niewyczuwalne w badaniu palpacyjnym, a odsetek limfocytów w szpiku kostnym zmniejsza się poniżej 20%. Pacjenci z potwierdzoną niewydolnością szpiku kostnego powinni być najpierw leczeni prednizolonem, a podawanie leku opartego na chlorambucylu można rozpocząć dopiero po przywróceniu czynności szpiku kostnego. [94]

Porównanie skuteczności okresowego leczenia dużymi dawkami produktu preparatu zawierającego chlorambucyl z codziennym podawaniem leku nie wykazało znaczących różnic, a częstość zdarzeń niepożądanych była podobna w obu badanych grupach. [94]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorambucyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: laktoza bezwodna, mikrokrystaliczna celuloza, krzemionka koloidalna bezwodna, kwas stearynowy, hypromeloza, tytanu dwutlenek, mokr ogol 400, żelaza tlenek żółty i żelaza tlenek czerwony. [94]

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku przedstawiono poniżej (Tabela 23). Ich częstość może różnić się w zależności od wielkości podawanej dawki oraz jednoczesnego stosowanymi innymi lekami. [94]

Tabela 29.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku zawierającego chlorambucyl. [94]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, pancytopenia, mielosupresja	ostre, wtórne nowotwory hematologiczne – szczególnie po długotrwałym leczeniu, niedokrwistość, napady padaczkowe u dzieci z zespołem nerczycowym, zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności i wymioty, biegunka i owrzodzenie jamy ustnej

a) obserwowano przypadek śmiertelny

Status rejestracyjny

Chlorambucyl (produkt leczniczy Leukeran) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski dnia 25 marca 1977 roku, które zostało przedłużone dnia 5 marca 2008 roku. [94]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, produkt leczniczy Leukeran jest dostępny bezpłatnie dla zakresu wskazań „nowotwory złośliwe”, wskazania pozarejestracyjnego – amyloidowa oraz wskazań wymienionych w załączniku C.8. [144]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 30.
Preparaty dostępne w Polsce [121]

Preparat	Wytwórca
Leukeran ^a	Excella GmbH, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. The Wellcome Foundation Ltd.*, Aspen Pharma Trading Limited*

* Gwiazdką oznaczono podmioty odpowiedzialne w kraju eksportu za leki dopuszczone do obrotu w ramach importu równoległego.

a) Lek dostępny również w ramach importu równoległego.

7.5. Fludarabina

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe (Kod ATC: L 01 BB 05). [96, 102, 147]

Mechanizm działania

Fludarabina zawiera fosforan fludarabiny, rozpuszczalny w wodzie fluorowany nukleotydowy analog przeciwwirusowego produktu leczniczego, widarabiny, 9-β-D-arabinofuranozyladeninę (ara-A), która jest stosunkowo oporna na dezaminację spowodowaną przez dezaminazę adenozynową. [96, 102, 147]

Fosforan fludarabiny jest szybko defosforylowany do 2F-ara-A, który jest pobierany przez komórki organizmu i następnie fosforylowany wewnątrzkomórkowo przez kinazę deoksycytydynową do aktywnego trifosforanu, 2F-ara-ATP. Metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydową, polimerazę α, δ i ε DNA. Prymaza DNA i ligaza DNA hamują tym samym syntezę DNA. Ponadto następuje częściowe zahamowanie polimerazy II RNA i w konsekwencji zmniejszenie syntezy białek. [96, 102, 147]

Pomimo, że niektóre z aspektów mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie są dotychczas znane, uznaje się, że wpływając na syntezę DNA, RNA i białek, hamuje on wzrost komórek, przy czym dominującym czynnikiem jest hamowanie syntezy DNA. Dodatkowo, w badaniach *in vitro* w limfocytach w przewlekłej białaczce limfocytowej typu B-komórkowego (CLL) po ekspozycji na 2F-ara-A, stwierdzono charakterystyczną dla apoptozy rozległą fragmentację DNA i śmierć komórki. [96, 102, 147]

Postać farmaceutyczna

Powlekana tabletki, 10 mg, łososioworóżowa w kształcie kapsułki, oznakowana po jednej stronie literami „LN” w sześciokącie. Każda tabletki powlekana zawiera fosforan fludarabiny i substancje pomocnicze. [96]

Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, który jest przejrzystym, bezbarwnym lub lekko brązowawo-żółtym roztworem (25 mg/ml) wolnym od cząstek. [102]

Proszek, 50 mg, do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Biały lub prawie biały liofilizat. [147]

Wskazania do stosowania

Lek w postaci tabletek jest wskazany w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu. [96]

Leczenie pierwszego rzutu lekiem do infuzji należy podejmować tylko w przypadkach zaawansowanej choroby CLL w III/IV stopniu wg klasyfikacji Rai (C wg klasyfikacji Bineta) lub I/II stopniu wg

klasyfikacji Rai (A/B wg klasyfikacji Bineta) u pacjentów z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego, jeśli u pacjenta występują objawy zależne od choroby lub cechy progresji choroby. [102, 147]

Dawkowanie i sposób podawania

Lek w postaci tabletek:

Zalecana dawka fosforanu fludarabiny wynosi 40 mg/m² powierzchni ciała. Przyjmuje się ją doustnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni, w cyklach co 28 dni. Ta dawka jest 1,6 razy większa od zalecanej dawki fosforanu fludarabiny podawanej dożylnie (25 mg/m² pc./dobę). Tabletki produktu można przyjmować na czczo lub w czasie posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich żuć ani łączyć. [96]

Czas trwania leczenia zależy od uzyskanej odpowiedzi oraz tolerancji leku. Produkt w tabletkach należy przyjmować do czasu osiągnięcia najlepszej odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa remisja, zwykle 6 cykli) a następnie odstawić. [96]

Pacjentów leczonych preparatem w tabletkach należy dokładnie obserwować w kierunku wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub objawów toksyczności. W przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej indywidualną dawkę leku należy dostosować. [96]

Nie zaleca się dostosowania dawki w pierwszym cyklu leczenia z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którym należy indywidualnie dostosować dawkę produktu. [96]

Jeżeli na początku kolejnego cyklu leczenia liczba krwinek jest zbyt mała by zastosować zalecane dawkowanie i wystąpienie mielosupresji ma związek z zastosowaniem produktu, to planowany cykl leczenia należy odłożyć do czasu, gdy liczba granulocytów osiągnie wartość powyżej 1,0 x 10⁹/l a liczba płytek krwi powyżej 100 x 10⁹/l. Cykl leczenia należy odłożyć maksymalnie na 2 tygodnie. Jeżeli mimo zastosowanej przerwy liczba granulocytów i płytek krwi nie powróci do podanych wartości, należy zredukować dawkę. [96]

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu w tabletkach u dzieci. [96]

Lek do infuzji:

Zdecydowanie zaleca się podawanie fludarabiny tylko dożylnie. Nie opisano przypadków, w których fludarabina podana pozażylnie powodowała ciężkie miejscowe zdarzenia niepożądane. Należy jednak unikać przypadkowego pozażylnego podania fludarabiny. [102, 147]

Zalecana dawka wynosi 25 mg fosforanu fludarabiny/m² powierzchni ciała (pc.), podawane dożylnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni w odstępach co 28 dni. Wymaganą dawkę (wyliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta) nabiera się do strzykawki i rozcieńcza do jednorazowego wstrzyknięcia

dożylnego (bolus) w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. Zamiennie, wymaganą dawkę można rozcieńczyć w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i podać w infuzji przez około 30 minut. [102, 147]

Nie ustalono jednoznacznie optymalnego czasu leczenia. Czas leczenia zależy od powodzenia terapii i tolerancji leczenia. Zaleca się podawanie fludarabiny aż do czasu uzyskania odpowiedzi (zazwyczaj 6 kursów); następnie należy zakończyć leczenie. [102, 147]

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i (lub) skuteczności, nie zaleca się stosowania fludarabiny u dzieci. [102, 147]

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny <30 ml/min,
- niewyrównana niedokrwistość hemolityczna,
- laktacja. [96, 102, 147]

Zdarzenia niepożądane

Do opisu poszczególnych zdarzeń niepożądanych zastosowano najbardziej odpowiedni termin zgodnie z klasyfikacją MedDRA. Nie wymieniono synonimów ani stanów pokrewnych, jednak należy je również wziąć pod uwagę. Określenia zdarzeń niepożądanych są zgodne z wersją 12.0 klasyfikacji MedDRA. [96, 102, 147]

Tabela 31.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających fludarabinę. [96, 102, 147]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia / zakażenia oportunistyczne (w wyniku uaktywnienia się latentnego wirusa, np. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, wirus Herpes zoster, wirus Epsteina-Barr), zapalenie płuc, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, kaszel, wymioty, biegunka, nudności, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szp kowa (głównie związana z wcześniejszym, równoległym lub późniejszym leczeniem lekami alkilującymi, inhibitorami topoizomerazy lub radioterapią), mielosupresja, jądłowstręt, neuropatia obwodowa, zaburzenia widzenia, zapalenie jamy ustnej, wysypka, obrzęk, zapalenie błon śluzowych, dreszcze, złe samopoczucie

Status rejestracyjny

Fludarabina (produkt leczniczy Fludara Oral) otrzymał w dniu 30 kwietnia 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone 29 września 2009 roku. [96]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, produkty lecznicze Fludarabine Accord, fludarabine Actavis, Fludara Oral i Fludarabine Teva są dostępne bezpłatnie w zakresie wskazań wymienionych w załączniku C.25. [144]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 32.
Preparaty dostępne w Polsce [97, 121]

Preparat	Wytwórca
Fludara Oral	Bayer Pharma AG, Genzyme Ltd.
Fludarabine-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Fludarabine Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Fludarabine Teva	Pharmachemie B.V.
Fludarabine Accord	Accord Healthcare Limited
Fludarabine Actavis	Actavis Italy S.p.A.
Fludarabine Mylan	Agila Specialties Polska Sp.oz.o.

7.6. Cyklofosfamid

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki (kod ATC: L 01 AA 01). [103–105]

Mechanizm działania

Cyklofosfamid jest cytostatykiem z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego. [103–105]

Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane jest podawanie doustne i dożylnie. [103–105]

Postać farmaceutyczna

Proszek, 1 g lub 200 mg, do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Suchy proszek koloru białego. [104, 105]

Tabletki drażowe, 50 mg. [103]

Wskazania do stosowania

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

Białaczki: Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa. [103–105]

Chłoniaki złośliwe: ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi. [103–105]

Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów:

- rak jajnika,
- rak piersi,
- drobnokomórkowy rak płuc,
- neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),
- mięsak Ewinga,
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,
- kostniakomięsak,
- ziarniniak Wegenera. [103–105]

Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.

Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:

- ciężka anemia aplastyczna,
- ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna,
- przewlekła białaczka szpikowa. [103–105]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. [103–105]

Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. [103–105]

Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki. [103–105]

Stosowanie dożylnie:

- Podanie dożylnie należy najlepiej przeprowadzać w postaci wlewu. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo zdarzeń niepożądanych, które wydają się zależeć od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, niedrożność jamy nosowej, pieczenie skóry głowy), cyklofosfamid należy podawać w postaci bardzo powolnego wstrzyknięcia lub wlewu. Czas trwania wlewu powinien być także dostosowany do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik we wlewie. [104, 105]
- W przypadku podawania w bezpośrednim wstrzyknięciu, cyklofosfamid do podawania pozajelitowego należy rozpuścić w soli fizjologicznej (0,9% sodu chlorek). Cyklofosfamid rozpuszczony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być bezpośrednio wstrzykiwany. [104, 105]
- Przed podaniem pozajelitowym substancja musi być całkowicie rozpuszczona. [104, 105]

Przeciwwskazania

Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku,
- obturacją odpływu moczu. [103–105]

Stosowanie cyklofosfamidu w ciąży i w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. [103–105]

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cyklofosfamidu przedstawiono poniżej (Tabela 23).

Tabela 33.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających cyklofosfamid. [103–105]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, immunosupresja, nudności, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz, gorączka	Zakażenia, gorączka neutropeniczna, krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu, dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej

Status rejestracyjny

Cyklofosfamid (produkt leczniczy Endoxan) otrzymał w dniu 1 września 1993 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone 16 grudnia 2008 roku. [105]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, cyklofosamid (produkt leczniczy Endoxan) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań „nowotwory złośliwe” i wskazań wymienionych w załączniku C.13. Ponadto, po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, lek jest wydawany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne, amyloidoza, zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami, sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL. [144]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 34.
Preparaty dostępne w Polsce [121]

Preparat	Wytwórca
Demacylan	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG, LEK Pharmaceuticals d.d.
Endoxan ^a	Baxter Oncology GmbH Baxter Hellas Ltd.*, Baxter Médico Farmaceutica Lda.*

* Gwiazdką oznaczono podmioty odpowiedzialne w kraju eksportu za leki dopuszczone do obrotu w ramach importu równoległego.

a) Lek dostępny również w ramach importu równoległego.

7.7. Metyloprednizolon

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego – kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego. Kod ATC: H02 AB 04. [113, 114]

Mechanizm działania

Metyloprednizolon (produkt leczniczy Medrol i Metylpred) jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizolon oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie w mniejszym stopniu niż prednizolon. [114] Metyloprednizolonu octan (produkt leczniczy Depo–Medrol) jest również steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym i ma ogólne właściwości, takie jak glikokortykosteroid metyloprednizolon, jednak jest od niego słabiej rozpuszczalny i wolniej metabolizowany, dzięki czemu działa dłużej. [113]

Glikokortykosteroidy przenikają przez błony komórkowe i tworzą kompleksy z odpowiednimi receptorami cytoplazmatycznymi. Kompleksy te następnie wnikają do jądra komórkowego i wiążą się z DNA (chromatyną), stymulując transkrypcję mRNA a następnie syntezę białek enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za liczne efekty działania glikokortykosteroidów. Oprócz istotnego

wpływu na procesy zapalne i immunologiczne glikokortykosteroidy oddziałują również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Działają również na układ sercowo-naczyniowy, mięśnie szkieletowe i ośrodkowy układ nerwowy. [113, 114]

Większość wskazań terapeutycznych opiera się na przeciwzapalnych, immunosupresyjnych i przeciwalergicznym właściwościach glikokortykosteroidów, które odpowiadają za następujące działania:

- lokalne zmniejszenie ilości komórek zapalnych,
- zmniejszenie światła naczyń krwionośnych,
- stabilizacja błon lizosomalnych,
- zahamowanie fagocytozy,
- zmniejszenie produkcji prostaglandyn oraz ich pochodnych. [114]

Postać farmaceutyczna

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/do infuzji. [115]

Białe, owalne tabletki z linią podziału w kształcie krzyża z jednej strony i wytłoczeniem „UPJOHN” (4 mg tabletki) lub „UPJOHN 73” (16 mg tabletki) z drugiej strony. [114]

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie z rowkiem dzielącym, o średnicy 7 mm (4 mg tabletki) oraz 9 mm (16 mg tabletki), oznaczone „ORN 346” po jednej stronie (16 mg tabletki). [116, 117]

Emulsja na skórę. [112]

Fiolka z białą zawiesiną do wstrzykiwań, która zawiera 40 mg/ml metyloprednizolonu octanu. [113, 118]

Krem (olej w emulsji wodnej, biały do żółtawego, nieprzezroczysty krem). [111]

Maść. [110]

Wskazania do stosowania

Glikokortykosteroidy powinny być stosowane jedynie w terapii objawowej, oprócz przypadków zaburzeń endokrynologicznych, kiedy są stosowane jako leczenie substytucyjne. [113, 114]

Choroby reumatyczne

Leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania (w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia) w przebiegu:

- łuszczycowego zapalenia stawów,

- reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów (w niektórych przypadkach może być wymagane podawanie małych dawek jako leczenie podtrzymujące),
- zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- ostrego i podostrego zapalenia kaletki maziowej,
- ostrego nieswoistego zapalenia pochewki ścięgna,
- ostrego dnawego zapalenia stawów,
- pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów,
- zapalenia błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów,
- zapalenia nadkłykcia. [113, 114]

Układowe choroby tkanki łącznej

W okresie zaostrzenia lub jako leczenie podtrzymujące w przebiegu:

- tocznia rumieniowatego układowego (i zapalenia nerek w przebiegu tocznia),
- zapalenia wielomięśniowego i zapalenia skórno-mięśniowego,
- ostrego reumatycznego zapalenia mięśnia sercowego,
- polimialgii reumatycznej,
- olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. [113, 114]

Choroby dermatologiczne

- pęcherzyca,
- pęcherzowe opryszczkowe zapalenie skóry,
- ciężka odmiana rumienia wielopostaciowego (zespół Stevensa-Johnsona),
- złuszczone zapalenie skóry,
- ziarniniak grzybiasty,
- ciężka postać łuszczycy,
- ciężka postać łojotokowego zapalenia skóry. [113, 114]

Zmiany na skórze

- wyprysk (atopowe zapalenie skóry, neurodermit),
- kontaktowe zapalenie skóry,
- wyprysk potnicowy,
- wyprysk niealergiczny,
- wyprysk u dzieci. [110–112]

Choroby alergiczne

Leczenie ciężkich chorób alergicznych, w przypadku, kiedy inne metody leczenia są nieskuteczne:

- sezonowe lub całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa,
- choroba posurowicza,

- astma oskrzelowa,
- reakcje nadwrażliwości na leki,
- wyprysk kontaktowy (kontaktowe zapalenie skóry),
- atopowe zapalenie skóry,
- reakcje pokrzywkowe po transfuzji,
- ostry nietowarzyszący infekcji obrzęk krtani (lekiem pierwszego wyboru jest adrenalina). [113, 114]

Choroby oczu

Ciężkie, ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne obejmujące oko i jego przydatki, takie jak:

- alergiczne brzeżne owrzodzenia rogówki,
- pólpasiec oczny,
- zapalenie w obrębie odcinka przedniego oka,
- rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka i zapalenie naczyńki,
- współczulne zapalenie błony naczyniowej,
- alergiczne zapalenie spojówek,
- zapalenie rogówki,
- zapalenie naczyńki i siatkówki,
- zapalenie nerwu wzrokowego,
- zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego. [113, 114]

Choroby układu oddechowego

- objawowa sarkoidoza,
- zespół Loefflera niepoddający się leczeniu innymi lekami,
- beryloza,
- piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc, jednocześnie z odpowiednim leczeniem chemioterapeutycznym przeciwgruźliczym,
- zachyłkowe zapalenie płuc. [113, 114]

Choroby krwi

- samoistna plamica małopłytkowa u dorosłych,
- wtórna małopłytkowość u dorosłych,
- nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna,
- niedobór erytroblastów w szpiku,
- wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna. [113, 114]

Choroby nowotworowe

Leczenie paliatywne:

- białaczki i chłoniaków u dorosłych,

- ostrej białaczki u dzieci. [113, 114]

Obrzęki

W celu wywołania diurezy albo remisji proteinurii w zespole nerczycowym, bez mocznicy, idiopatycznym lub w przebiegu tocznia rumieniowatego. [113, 114]

Choroby przewodu pokarmowego

W zaostrzeniu przebiegu:

- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- choroby Leśniowskiego-Crohna. [114]

Choroby układu nerwowego

- zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego,
- obrzęk mózgu związany z obecnością guza mózgu. [113, 114]

Inne

- przeszczepianie narządów,
- gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych przy obecności bloku podpajęczynówkowego lub w sytuacji zagrożenia blokiem podpajęczynówkowym z odpowiednim leczeniem przeciwgruźliczym,
- włósnica z zajęciem układu nerwowego lub mięśnia sercowego. [113, 114]

Zaburzenia endokrynologiczne

- pierwotna lub wtórna niedoczynność kory nadnerczy (hydrokortyzon lub kortyzon są lekami z wyboru; w razie konieczności syntetyczne analogi mogą być stosowane jednocześnie z mineralokortykosteroidami. U niemowląt i dzieci suplementacja mineralokortykosteroidów jest szczególnie istotna.);
- wrodzony przerost nadnerczy,
- nieropne zapalenia tarczycy,
- hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej. [114, 118]

Ostre zagrożenia życia (w połączeniu z odpowiednim leczeniem podstawowym):

- wstrząs anafilaktyczny (po pierwszym wstrzyknięciu adrenaliny),
- obrzęk mózgu (jedynie w przypadku objawów ciśnienia śródczaszkowego potwierdzonych w tomografii komputerowej) spowodowany przez guz mózgu,
- zabiegi neurochirurgiczne,
- ropień mózgu,
- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
- utrzymujące się płuco wstrząsowe (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, ang. Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS) po fazie ostrej,

- ciężki ostry atak astmy,
- zespół Waterhouse'a i Friderichsen,
- przełomy immunologiczne po przeszczepieniu narządu,
- toksyczny obrzęk płuc spowodowany inhalacją gazu drażniącego. [115]

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy w postaci tabletek podaje się doustnie w dawce początkowej zależnej od stopnia ciężkości leczonej choroby i wynosi zazwyczaj od 16 mg do 96 mg na dobę dla produktu leczniczego Metypred oraz od 4 mg do 48 mg dla produktu leczniczego Medrol. [114, 117] Dawka podtrzymująca wynosi zwykle od 4 do 12 mg na dobę i jest podawana jednorazowo w godzinach porannych. W leczeniu długotrwałym może być właściwe stosowanie jednej dawki co drugi dzień. W leczeniu dzieci zaleca się stosowanie mniejszych dawek metyloprednizolonu. [117] W przypadku braku poprawy stanu klinicznego należy przerwać leczenie metyloprednizolonem i zastosować inne leczenie. W przypadku konieczności przerwania długoterminowego leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. W przypadku uzyskania poprawy stanu klinicznego należy ustalić dawkę podtrzymującą poprzez stopniowe zmniejszanie dawki początkowej w odpowiednich odstępach czasu, aż do uzyskania najmniejszej dawki zapewniającej utrzymanie uzyskanego korzystnego efektu klinicznego. [114]

Produkt leczniczy w postaci zawiesiny do wstrzykiwań we wskazaniu białaczki jest przeznaczony do podania domięśniowego. Preparat może być również podany dostawowo, do kaletki maziowej, okołostawowo, na zmianę chorobową oraz doodbytniczo. Dawkowanie produktu podawanego domięśniowo zależy od ciężkości leczonego schorzenia. Gdy pożądane jest długotrwałe działanie, tygodniową dawkę oblicza się poprzez pomnożenie doustnej dawki dobowej przez 7 i podaje się ją w postaci pojedynczego wstrzyknięcia. Podstawowymi czynnikami, na podstawie których należy ustalać dawkowanie są: ciężkość choroby, rokowania i oczekiwany czas trwania choroby, a także reakcja pacjenta na produkt. [113]

Produkt leczniczy do stosowania miejscowego na skórę (krem, maść, emulsja na skórę) należy nanieść na chorobowo zmienioną skórę raz na dobę. [110–112]

Przeciwwskazania

Metyloprednizolon jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- układowych infekcji grzybiczych. [114]

U pacjentów przyjmujących immunosupresyjne dawki kortykosteroidów przeciwwskazane jest podawanie szczepionek żywych lub szczepionek żywych atenuowanych. [113, 114]

Ponadto, dla produktu leczniczego Depo-Medrol podano dodatkowe przeciwwskazania związane z metodą podania:

- podanie doogonowe (dokanałowe),
- podanie nadtwardówkowe,
- podanie dożylnie,
- podanie do nosa i do gałki ocznej, a także do innych miejsc, takich jak: skóra pokrywająca czaszkę, jama ustno-gardłowa, zwój klinowo-podniebienny. [113]

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem metyloprednizolonu przedstawiono poniżej (Tabela 23). Wszystkie wymienione zdarzenia niepożądane związane z produktem leczniczym Depo-Medrol występują z częstością nieznaną (tzn. częstością niemożliwą do określenia na podstawie dostępnych danych). [113]

Tabela 35.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających metyloprednizolon [114]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Brak danych dla bardzo częstych wystąpień zdarzeń niepożądanych	Zakażenia, zespół Cushinga, retencja sodu, zatrzymanie płynów, zaburzenia afektywne (w tym nastroj depresyjny i nastroj euforyczny), zaćma podtorebkowa, nadciśnienie tętnicze, choroba wrzodowa (z możliwością następczej perforacji i krwawienia), zanik skóry, trądzik, osłabienie mięśni, opóźnienie wzrostu, zaburzone gojenie ran, zmniejszenie stężenia potasu we krwi

Status rejestracyjny

Metyloprednizolon (produkt leczniczy Depo-Medrol) otrzymał w dniu 20 lipca 1977 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone 22 września 2009 roku. [113]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, produkty lecznicze Depo-Medrol (zawiesina do wstrzykiwań; bez/z lidokainą), Medrol (tab. 4 mg i 16 mg), Meprelon (tab. 4 mg, 8 mg, 16 mg) oraz Metypred (tab. 4 mg i 16 mg) są finansowane w zakresie zarejestrowanych wskazań ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i są wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty w wysokości 50% ceny leku (produkt leczniczy Depo-Medrol) lub opłaty ryczałtowej (produkty lecznicze Medrol, Meprelon i Metypred). [144]

Ponadto, produkty lecznicze Meprelon (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg) oraz Solu-Medrol (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg i 1000 mg) są wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej we wskazaniu „zaostrożenie w przebiegu stwardnienia rozsianego” (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych

leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 roku). [144]

Metylprednizolon w CLL stosuje się dożylnie przez 5 kolejnych dni cyklu leczenia [129]. Metylprednizolon w postaci do stosowania dożylnego nie jest obecnie refundowany w terapii CLL. Przyjęto zatem założenie, że dożylnie stosowanie metyloprednizolonu w przebiegu CLL jest finansowane w ramach hospitalizacji pacjenta.

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 36.
Preparaty dostępne w Polsce [121]

Preparat	Wytwórca
Advantan	Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l., Włochy
Depo-Medrol	Pfizer Manufacturing, Belgia
Medrol	Pfizer Italia S.r.l., Włochy
Meprelon	mibe GmbH Arzneimittel, Niemcy; Sun-Farm Sp. z o.o., Polska
Methylprednisolone Sopharma	Sophama PLC, Bułgaria
Methylprednisolone Teva	TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company, Węgry; Teva Operations Poland Sp. z o.o., Polska
Metypred	Orion Corporation, Finlandia
Solu-Medrol	Pfizer Manufacturing Belgium, Belgia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

9.1. Cel analizy

Celem przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej była ocena wpływu delecji 17p i mutacji TP53 na skuteczność terapii i przeżycie pacjentów z CLL.

9.2. Wpływ obecności delecji 17p i mutacji TP53 na skuteczność terapii oraz przeżycie pacjentów z CLL

Obecność delecji 17p i/lub mutacji TP53 wiąże się z rzadkim występowaniem odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących terapię zawierającą leki alkilujące lub analogi puryn, których przedstawicielami są m.in. fludarabina, chlorambucyl czy bendamustyna (łącząca właściwości leków alkilujących i analogów puryn). [6] W konsekwencji tak obciążeni pacjenci mają krótszy czas wolny od progresji choroby oraz krótsze przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentami nieobciążonymi powyższymi aberracjami genetycznymi. Poniżej przedstawiono wyniki analiz odnośnie do wpływu obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 na rokowanie pacjenta, które przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne obejmujące podstawowe terapie stosowane w CLL:

- **fludarabinę** w monoterapii (Gonzalez 2011, Grever 2007), [148, 149]
- **schemat FC: fludarabinę w skojarzeniu z cyklofosfamidem** (Gonzalez 2011, Grever 2007, Stilgenbauer 2014), [148–150]
- **schemat FCR: fludarabinę w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem** (Stilgenbauer 2014, Rossi 2015), [150, 151]
- **schemat BR: bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem** (Fischer 2011, Fischer 2012), [43, 152]
- **chlorambucyl** w monoterapii (Gonzalez 2011). [148]

9.2.1. Schematy zawierające fludarabinę, chlorambucyl w monoterapii

Na podstawie badań Gonzalez 2011, Grever 2007, Stilgenbauer 2014 oraz Rossi 2015 przeprowadzono ocenę wpływu obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 na skuteczność terapii fludarabiną, schematami FC i FCR oraz chlorambucylem w monoterapii wyrażoną przez odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie, przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS).

W badaniu Gonzalez 2011 analizie w kierunku wykrycia obecności del(17p) oraz mutacji TP53 poddano 529 próbek DNA chorych z CLL włączonych do badania randomizowanego LRF CLL4

(ang. *Leukaemia Research Foundation Chronic Lymphocytic Leukemia 4*). Delecję 17p potwierdzono u 33 pacjentów. Mutację TP53 stwierdzono u 40 pacjentów, z czego 25 chorych miało równocześnie delecję 17p. Około połowę pacjentów leczono chlorambucylem, natomiast pozostali otrzymywali fludarabinę lub schemat FC.

W przeprowadzonej analizie wykazano istotny związek pomiędzy obecnością mutacji TP53 (niezależnie od obecności delecji 17p) a brakiem odpowiedzi na leczenie. Odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) w populacji pacjentów bez mutacji TP53 wynosił 83%, podczas gdy tylko 27% u chorych z obecną mutacją TP53 uzyskała ORR ($p < 0,001$). W grupie pacjentów obarczonych mutacją TP53 znamienne niższe były również odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od progresji w porównaniu z grupą bez mutacji ($p < 0,001$; Tabela 37).

Tabela 37.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w zależności od obecności mutacji TP53 (niezależnie od obecności del17p) u chorych z CLL leczonych fludarabiną, schematem FC lub chlorambucylem [148]

Parametr	Brak mutacji TP53	Obecność mutacji TP53	Różnica pomiędzy grupami (wartość p)
ORR	83%	27%	<0,001
Odsetek pacjentów z PFS (w 5. roku)	17%	5%	<0,001
Odsetek pacjentów z OS (w 5. roku)	59%	20%	<0,001

Ponadto, przeprowadzona analiza odnośnie do obecności delecji 17p oraz mutacji TP53 wykazała, że w porównaniu z pacjentami bez ww delecji/mutacji, najgorsze rokowanie mają pacjenci z delecją 17p oraz chorzy z delecją 17p i równocześnie mutacją TP53 (Tabela 38, Rysunek 9).

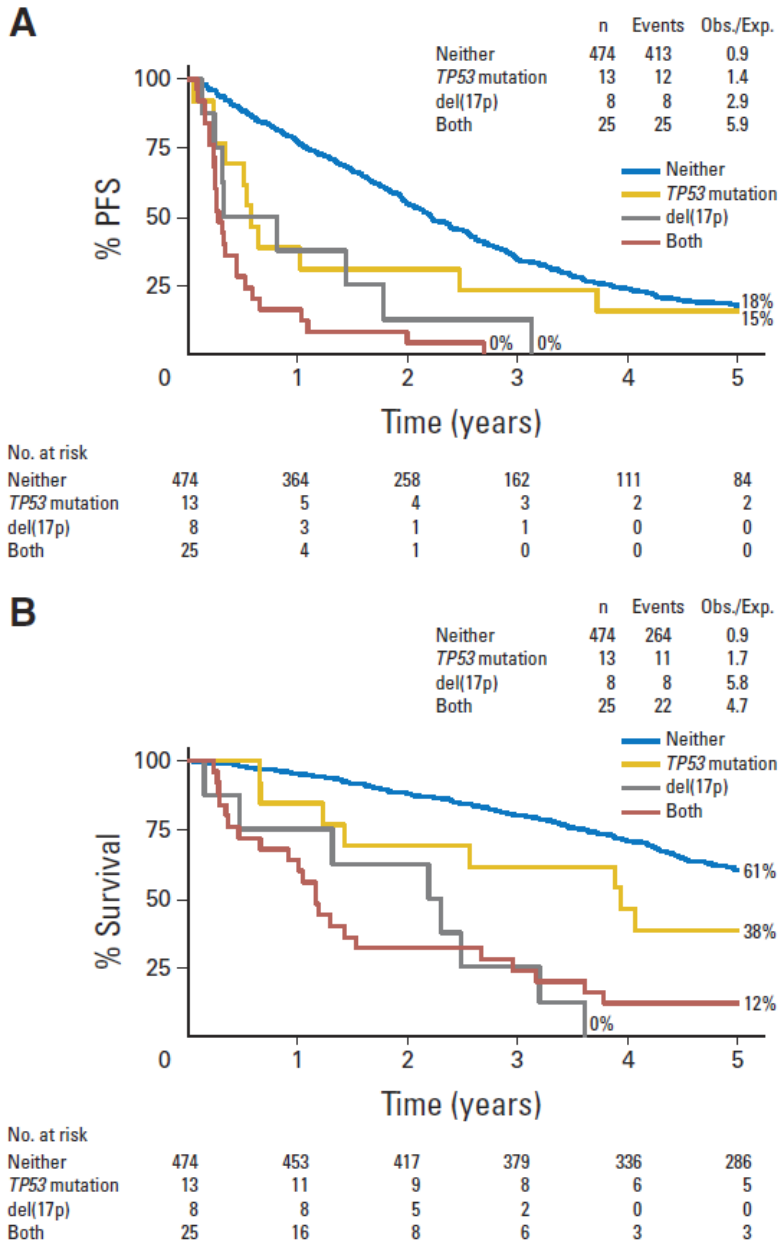
Tabela 38.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w zależności od obecności mutacji TP53 lub del17p, u chorych z CLL leczonych fludarabiną, schematem FC lub chlorambucylem (Gonzalez 2011 [148])

Populacja	Odsetek pacjentów z PFS (w 5. roku)	Odsetek pacjentów z OS (w 5. roku)
Delecja17p	0%	0%
Mutacja TP53	0%	12%
Mutacja TP53 i delecja 17p	15%	38%
Brak delecji 17p i mutacji TP53	18%	61%

Rysunek 9.

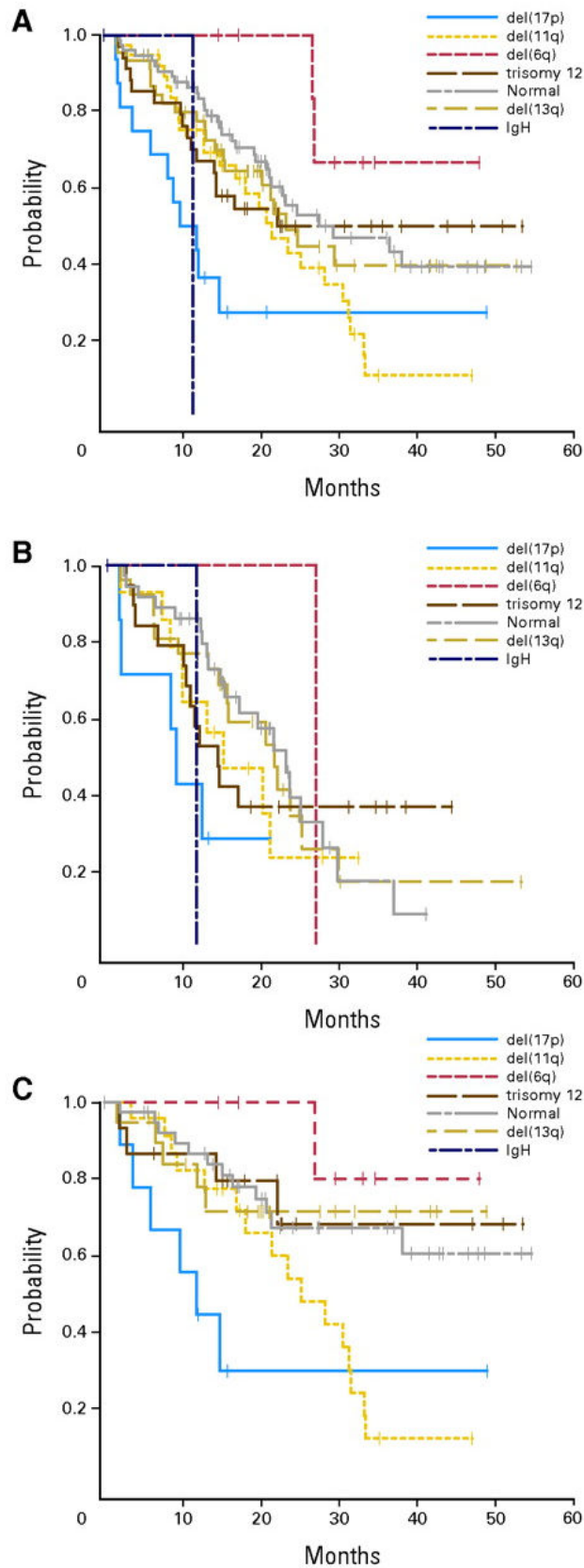
Przeżycie wolne od progresji (PFS, A) oraz przeżycie całkowite (OS, B) w zależności od obecności mutacji TP53, u chorych z CLL leczonych fludarabiną, schematem FC lub chlorambucylem (źródło rysunku: Gonzalez 2011 [148])



W badaniu Grever 2007 badano materiał genetyczny 235 pacjentów z CLL włączonych do badania randomizowanego E2997. Pacjenci byli leczeni fludarabiną lub schematem FC. Obecność delecji 17p potwierdzono u 19 chorych. W przeprowadzonej analizie wykazano, że pacjenci z delecją 17p mają znacznie krótszy czas wolny od progresji (mediana PFS 10,8 mies.) w porównaniu z pacjentami bez nieprawidłowości cytogenetycznych (mediana PFS wynosiła 22,2 mies.; $p = 0,0006$; Rysunek 10). [149]

Rysunek 10.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od obecności aberracji chromosomalnych (m.in. delecji 17p) u chorych z CLL leczonych fludarabiną (B) lub schematem FC (C) oraz analiza dla obu terapii (A) (źródło rysunku: Grever 2007 [149])

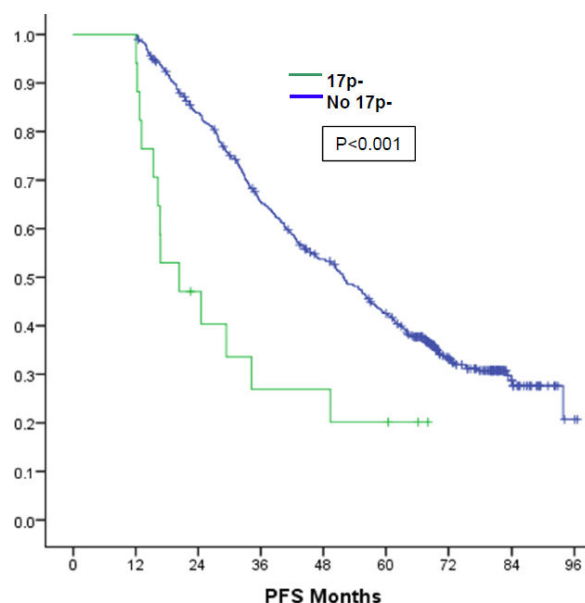


W badaniu Stilgenbauer 2014 analizę w kierunku obecności delecji 17p i mutacji TP53 przeprowadzono na podstawie danych dotyczących 628 pacjentów z CLL pochodzących z badania randomizowanego CLL8, w ramach którego oceniano schematy FC oraz FCR. Obecność mutacji TP53 stwierdzono u 72 (11%) pacjentów, natomiast delecję 17p stwierdzono u 7% chorych (46 osoby). Grupa ta cechowała się niższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie oraz krótszym przeżyciem wolnym od progresji oraz przeżyciem całkowitym.

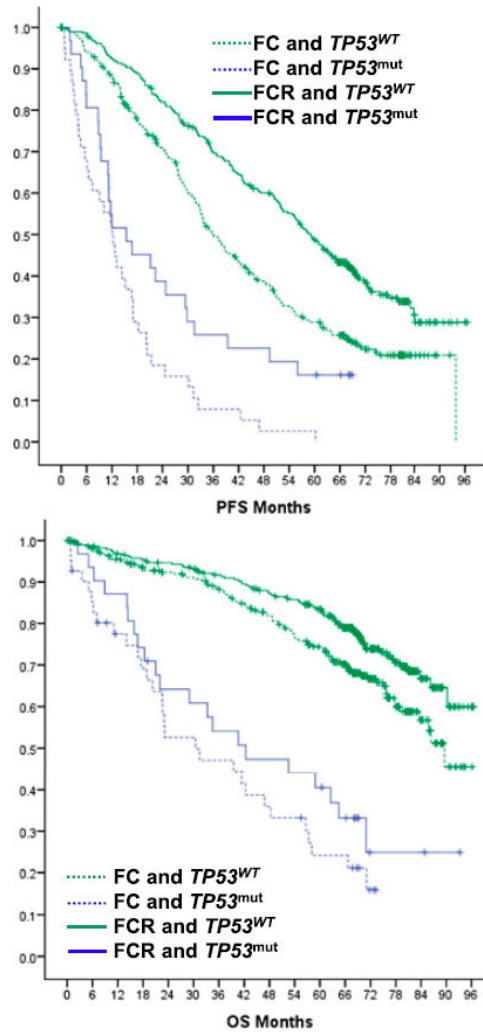
Wśród pacjentów z mutacją TP53 tylko 52% chorych leczonych FC oraz 75% chorych leczonych FCR uzyskało ORR, podczas gdy w grupie pacjentów bez mutacji TP53 odsetki te były wyższe i wynosiły odpowiednio 92% i 98% ($p < 0,001$). W podgrupie z mutacją TP53 mediana PFS wyniosła 12,1 mies. u pacjentów leczonych FC oraz 15,4 mies. u pacjentów leczonych FCR, natomiast w podgrupie bez mutacji TP53 mediana PFS była istotnie statystycznie wyższa i wynosiła odpowiednio 35,9 mies. oraz 59,0 mies. ($p < 0,001$ dla porównania obecność mutacji TP53 vs jej brak). Analogiczną zależność obserwowano w odniesieniu do przeżycia całkowitego, którego mediana była istotnie statystycznie niższa ($p < 0,001$) w podgrupie z mutacją TP53 i wynosiła 30,4 mies. u pacjentów leczonych FC oraz 42,2 mies. u pacjentów leczonych FCR. Dla porównania, w podgrupie pacjentów bez mutacji TP53 leczonych FC mediana OS wynosiła 89,6 mies., natomiast dla pacjentów leczonych FCR w momencie przeprowadzenia analizy nie osiągnięto jeszcze mediany przeżycia całkowitego (Rysunek 12). [150]

Podgrupa chorych z obecnością delecji 17p cechowała się najgorszym rokowaniem zarówno odnośnie PFS jak i OS (Rysunek 11). Tendencje te były zauważalne zarówno wśród pacjentów leczonych schematem FC jak i FCR (Rysunek 13). Co więcej, tylko 15% (7/46) pacjentów z delecją 17p miało PFS dłuższy niż 24 miesiące. [150]

Rysunek 11.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych FC lub FCR, w zależności od obecności delecji 17p (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014 [150])

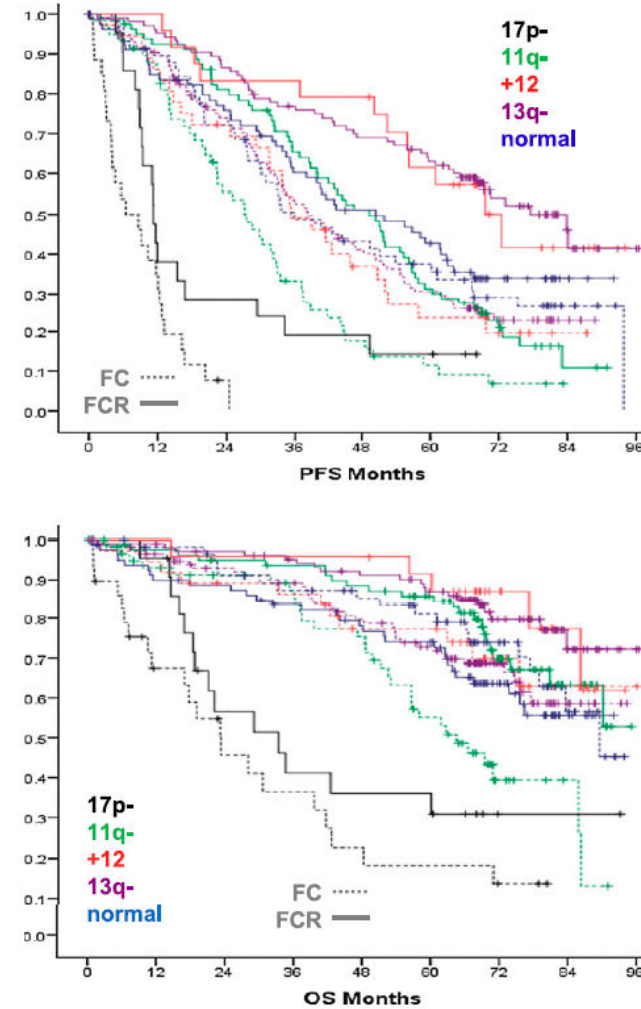


Rysunek 12.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL w zależności od schematu leczenia (FC lub FCR) oraz obecności mutacji TP53 (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014 [150])



TP53^{WT} – pacjenci bez mutacji TP53 (typ dziki, ang. *wild type*); TP53^{mut} – pacjenci z mutacją TP53

Rysunek 13.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL w zależności od schematu leczenia (FC lub FCR) oraz m.in. delekcji 17p (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014 [150])

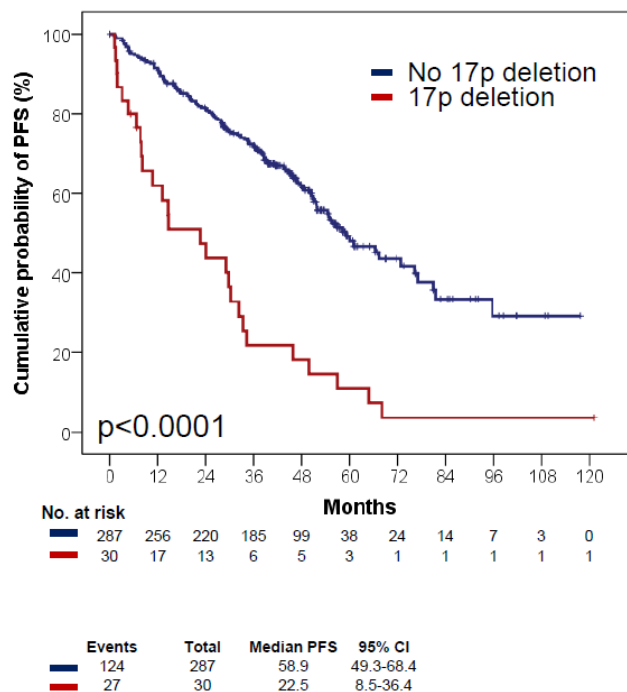


Rossi i wsp. 2015 przeprowadzili retrospektywną analizę obejmującą 317 pacjentów z CLL leczonych schematem FCR, których następnie przydzielono do jednej z 3 podgrup, różniących się ryzykiem wyjściowym:

- chorzy z mutacją genów IgVH (łagodny przebieg choroby, grupa niskiego ryzyka, 90 pacjentów),
- chorzy bez mutacji genów IgVH i/lub z delecją 11q (grupa średniego ryzyka, 197 pacjentów)
- chorzy z delecją 17p (grupa wysokiego ryzyka, 30 pacjentów).

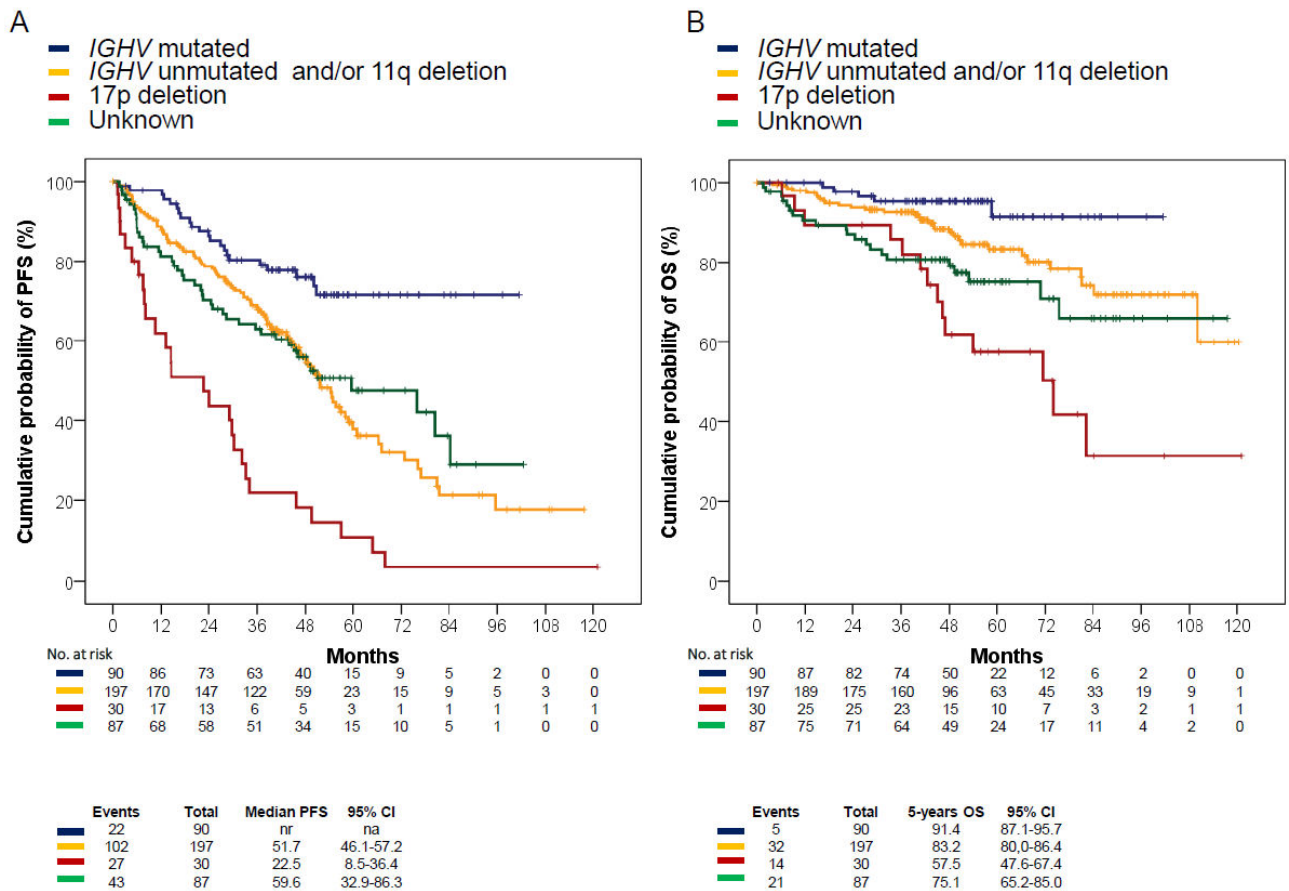
Wykazano, że obecność delecji 17p ma niekorzystny wpływ na czas wolny od progresji CLL (Rysunek 14), jak i przeżycie pacjentów leczonych schematem FCR. Mediana PFS wyniosła 22,5 mies. i 51,7 mies. odpowiednio dla grupy wysokiego ryzyka (z delecją 17p) i średniego ryzyka, podczas gdy dla pacjentów z grupy niskiego ryzyka mediana PFS nie została osiągnięta. Z kolei 5-letnie przeżycie pacjentów z grupy niskiego ryzyka wyniosło 91%, w grupie średniego ryzyka 83%, podczas gdy dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (z delecją 17p) wyniosło tylko 58% (Rysunek 15). [151]

Rysunek 14.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od obecności delecji 17p u chorych na CLL leczonych schematem FCR (źródło rysunku: Rossi 2015 [151])



Rysunek 15.

Przeżycie wolne od progresji (PFS, A) oraz przeżycie całkowite (OS, B) u chorych na CLL w zależności statusu mutacji IGHV, delekcji 11q i delekcji 17p, terapia FCR (źródło rysunku: Rossi 2015 [151])



9.2.2. Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

Wpływ obecności delekcji 17p i/lub mutacji TP53 na skuteczność terapii schematem złożonym z bendamustyny i rytuksymabu (BR) analizowano na podstawie 2 prospektywnych badań nierandomizowanych (Fischer 2011 oraz Fischer 2012). W badaniu Fischer 2012 uwzględniono 117 pacjentów poddanych terapii bendamustyną i rytuksymabem w I linii CLL, spośród których delekcję 17p stwierdzono u 8 osób. Natomiast badanie Fischer 2011 obejmowało 78 pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie CLL, spośród których 14 chorych miało delekcję 17p. [43, 152]

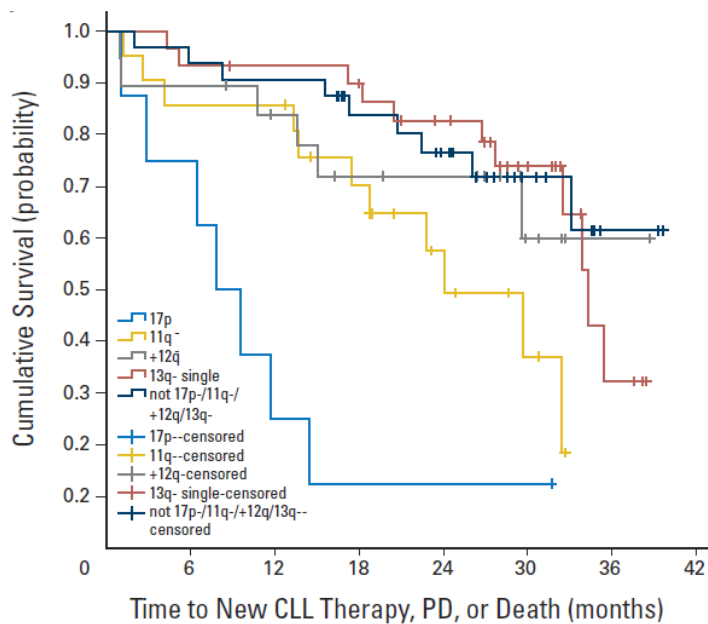
Wyniki uzyskane w obu badaniach wskazują, że obecność delekcji 17p ma niekorzystny wpływ na rokowanie dla pacjentów z CLL leczonych schematem BR. W badaniu Fischer 2011 mediana OS u pacjentów z delecją 17p wyniosła 16,3 mies. w porównaniu z medianą OS wynoszącą 33,9 mies. u pacjentów bez nieprawidłowości cytogenetycznych, do których zaliczono del(17p), del(11q), del(13q) lub trisomię 12 (p = 0,007).

Ponadto w obu badaniach odnotowano, że obecność del17p była niekorzystnym czynnikiem rokowniczym odnośnie do wystąpienia odpowiedzi na leczenie. W badaniu Fischer 2012 ORR uzyskano u 38% pacjentów z delecją 17p oraz u 97% osób w podgrupie bez nieprawidłowości

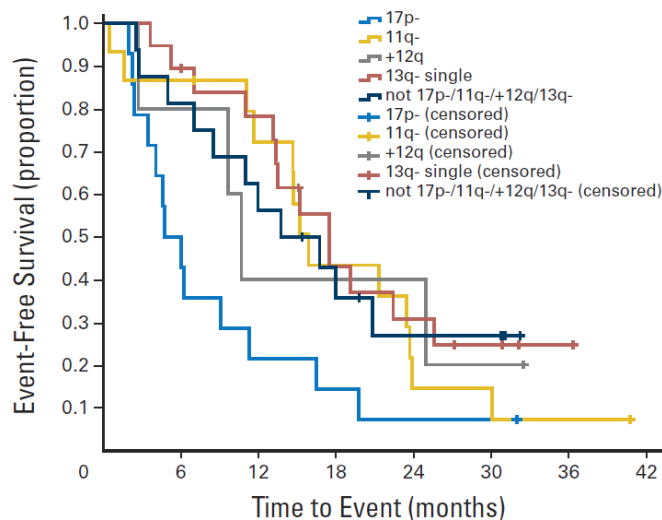
cytogenetycznych ($p = 0,001$). Podobnie w badaniu Fischer 2011, wystąpienie ORR stwierdzono u 7% pacjentów w grupie z delecją 17p oraz 63% osób w grupie bez nieprawidłowości cytogenetycznych ($p = 0,006$).

W ramach badań analizowano także EFS, czyli czas wolny od zdarzeń, które określono jako: rozpoczęcie nowej terapii przeciwko CLL, progresję choroby lub wystąpieniu zgonu (Rysunek 16, Rysunek 17). Zarówno w badaniu Fisher 2011, jak i Fisher 2012 czas do wystąpienia zdarzenia był najkrótszy wśród chorych z obecnością delecji 17p. [43, 152]

Rysunek 16.
Czas do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii CLL w zależności od statusu cytogenetycznego u chorych z CLL leczonych bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem (źródło rysunku: Fischer 2012 [152])



Rysunek 17.
Czas do rozpoczęcia nowej terapii CLL, progresji choroby lub zgonu w zależności od statusu cytogenetycznego u chorych na CLL leczonych bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem (źródło rysunku: Fischer 2011 [43])



9.3. Wnioski

Analiza przeprowadzona na podstawie powyższych badań wskazuje, że obecność delecji 17p i/lub mutacji TP53 jest silnym wskaźnikiem prognostycznym. Wśród chorych obciążonych powyższymi aberracjami genetycznymi skuteczność standardowych terapii stosowanych w leczeniu CLL tj. terapii fludarabiną, schematami FC, FCR i BR (BEND + RTX) oraz chlorambucylem jest niższa niż wśród pacjentów z CLL bez tego obciążenia genetycznego. Potwierdzają to znacząco niższe odsetki pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), jak również krótszy czas wolny od progresji choroby oraz krótszy czas przeżycia całkowitego pacjentów. Spośród wszystkich analizowanych zaburzeń cytogenetycznych najgorszym czynnikiem rokowniczym wydaje się być obecność del17p, a zatem jest to podgrupa o największych niezaspokojonych potrzebach medycznych.

Populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 potrzebuje zatem dostępu do nowych skuteczniejszych metod leczenia niż standardowe terapie wykorzystywane w leczeniu CLL, które pozwolą na zwiększenie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie oraz przyczynią się do wydłużenia przeżycia całkowitego.

Należy zwrócić uwagę, że pojawiają się leki, których działanie jest niezależne od obecności omawianych delecji 17p czy mutacji TP53. Takim lekiem jest idelalizyb stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem. [153]

10. DEFINIOWANIE PICO

10.1. Populacja docelowa

- Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu leczenia I linii.

Uzasadnienie

Jak wykazała przeprowadzona analiza wytycznych praktyki klinicznej (Rozdz. 3) oraz wstępna analiza kliniczna (Rozdz. 9), pacjenci z CLL oraz obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 są obecnie populacją o złym rokowaniu oraz krótkim przeżyciu całkowitym w porównaniu z pacjentami bez ww aberracji cytogenetycznych. Pacjenci ci nie odpowiadają na standardowe terapie stosowane w CLL. Jest to zatem populacja chorych o wysokich niezaspokojonych potrzebach medycznych („*high unmet medical need*”), która potrzebuje dostępu do skutecznej terapii. Ponadto, chorzy z delecją 17p nabytą w trakcie przebiegu choroby cechują się krótszym przeżyciem całkowitym niż ci, u których delecję stwierdzono już na początku rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej.

10.2. Interwencja

- Terapia idelalizybem (Zydelig®) stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z projektem programu lekowego i Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Zydelig®. [80]

10.3. Komparatory

- Bendamustyna +/- rytuksymab,
- chlorambucyl +/- rytuksymab,
- schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab),
- wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP) + rytuksymab.

Uzasadnienie

Wskazanie komparatorów dla ocenianej interwencji (idelalizyby w skojarzeniu z rytuksymabem) oparto o aktualne wytyczne leczenia CLL oraz sytuację refundacyjną w Polsce. Wybór optymalnego schematu leczenia CLL jest utrudniony ze względu na dużą różnorodność cech pacjentów oraz dostępność różnych schematów leczenia. Pacjentom z CLL terapię dobiera się w zależności od ich

wieku, chorób współistniejących, obecności zaburzeń cytogenetycznych i obecności przeciwwskazań do terapii, uwzględniając skuteczność i toksyczność dostępnych opcji terapeutycznych.

W wytycznych leczenia CLL zwrócono uwagę na fakt, że pacjenci z obecnością delecji 17p/mutacji TP53 trudniej odpowiadają na dotychczas stosowane leczenie zawierające analogi puryn i czynniki alkilujące, co z kolei wpływa na ich gorsze rokowanie. Potwierdzają to także wyniki wstępnej analizy klinicznej (Rozdz. 9). W związku z powyższym większość najnowszych wytycznych leczenia CLL (NCCN 2016, ESMO 2015, BCSH 2015, DGHO 2014, AHS 2015, PTHiT PALG 2014, NICE 2015) zaleca, by w terapii pacjentów ze stwierdzoną obecnością delecji 17p i /lub mutacji TP53 **stosować leki z grupy inhibitorów receptora komórek B (BCR) – idelalizyby w skojarzeniu z rytuksymabem (analizowana interwencja) lub ibrutynib, nierefundowane obecnie w Polsce**. Następnie u chorych w stanie remisji, którzy spełniają odpowiednie kryteria, można przeprowadzić allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (**allo-HSCT**). Przeszczep jest zatem kolejnym etapem po zastosowaniu ocenianej interwencji, zatem został wykluczony jako komparator dla idelalizybu skojarzonego z rytuksymabem. Należy też pamiętać, że allo-HSCT jest przeprowadzane tylko u młodszych chorych w dobrym stanie ogólnym, dla których odnaleziony zostanie odpowiedni dawca, przez co grupa tych pacjentów jest bardzo nieliczna (kilka osób/rok). Ponadto najnowsze europejskie wytyczne ESMO 2015 zalecają także pacjentom terapię z wykorzystaniem **antagonistów BCL 2** w ramach badań klinicznych. Aktualnie zarejestrowany jest jeden lek będący antagonistą BCL 2 (wenetolaks), jednak nie jest on objęty refundacją, przez co nie jest komparatorem dla idelalizybu. Ponadto wenetoklaks obejmuje populację inną niż docelowa – chorych po niepowodzeniu leków z grupy BCR lub chorych niekwalifikujących się do terapii nimi.

Inną opcją zalecaną przez wytyczne są schematy oparte o **alemtuzumab (m.in. w skojarzeniu z fludarabiną lub kortykosteroidami)**, który jednakże nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Należy ponadto zwrócić uwagę na fakt, że alemtuzumab zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 jest lekiem powodującym liczne i ciężkie powikłania infekcyjne, a jego stosowanie należy ograniczyć tylko do chorych wysokiego ryzyka. Większość osób z CLL jest w zaawansowanym wieku i cierpi jeszcze na inne schorzenia niż CLL, przez co alemtuzumab może być stosowany tylko w wąskiej grupie chorych.

Część wytycznych wskazuje także na możliwość zastosowania **wysokich dawek kortykosteroidów (najczęściej metyloprednizolonu) skojarzonych z rytuksymabem**. Jest to terapia obecnie refundowana w Polsce, którą w związku z tym wybrano jako komparator dla ocenianej interwencji.

Jak wspomniano powyżej, metyloprednizolon w wysokich dawkach stosowany wraz z rytuksymabem pojawia się w wytycznych praktyki klinicznej jako możliwa do zastosowania opcja terapeutyczna dla chorych z obecnością delecji 17p/mutacji TP53, jednakże dla takiego schematu stosowanego w tej populacji chorych jest bardzo mało dowodów i danych klinicznych. Dlatego eksperci wskazują, że w pewnych sytuacjach klinicznych stosuje się opcje terapeutyczne uznawane za mniej skuteczne w populacji pacjentów z CLL z obecnością delecji 17p/mutacji TP53, takie jak:

- **schemat zawierający fludarabinę**: FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab),

- **schematy zawierające bendamustynę** w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem,
- **schematy zawierające chlorambucyl** w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem lub obinutuzumabem,
- **monoterapia rytuksymabem.**

Należy mieć na uwadze, że przeprowadzone analizy HTA powinny odpowiadać warunkom polskim. Spośród substancji wymienionych powyżej brak finansowania ze środków publicznych w Polsce obejmuje obinutuzumab i ofatumumab. Zatem schematy leczenia uwzględniające te substancje zostały wykluczone jako potencjalne komparatory dla idelalizybu. Z kolei monoterapia rytuksymabem jest opcją niezarejestrowaną w Polsce (rytuksymab w terapii CLL jest zarejestrowany w skojarzeniu z chemioterapią). W związku z tym nie stanowi komparatora w warunkach polskich, tym niemniej dostępne jest badanie H2H (bezpośrednie porównanie) dla oceny idelalizybu w skojarzeniu z rytuksymabem vs rytuksymab w monoterapii, dlatego w ramach analizy klinicznej zostanie przedstawione takie porównanie.

10.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena:

- punktów końcowych związanych z progresją choroby i przeżyciem pacjenta (PFS, OS),
- odpowiedzi na leczenie,
- jakości życia,
- toksyczności terapii (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane).

10.5. Metodyka badań

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania:

- randomizowane badania kliniczne,
- nierandomizowane badania kliniczne,
- badania obserwacyjne.

11. ZAKRES ANALIZ

11.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Zydelig® stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu leczenia I linii.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych terapii będzie oparta o odnalezione badania, a dodatkowo analiza bezpieczeństwa zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

Analiza kliniczna zawierać będzie wyniki porównania bezpośredniego H2H dla idelalizybu + rytuksymab z rytuksymabem w monoterapii. Mimo, że monoterapia rytuksymabem prawdopodobnie nie należy do częstej praktyki klinicznej w Polsce (brak zaleceń w wytycznych praktyki klinicznej, aktualnie refundacja w skojarzeniu z innymi lekami), są to jedyne dostępne dane o wysokiej wiarygodności pochodzące z badania randomizowanego. Analiza kliniczna będzie także zawierać porównanie pośrednie jakościowe ze wskazanymi komparatorami.

11.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej w zakresie efektywności analizowanych interwencji. Celem analizy będzie ocena opłacalności stosowania idelalizybu w populacji docelowej w porównaniu do terapii finansowanych ze środków publicznych, stosowanych aktualnie u pacjentów w warunkach polskich. W przypadku wykazania różnic w efektywności analizowanych interwencji analiza przeprowadzona zostanie w formie analizy kosztów-użyteczności, gdzie miarą efektów zdrowotnych będą lata życia skorygowane jakością. W przypadku braku różnic w efektywności interwencji przeprowadzona zostanie analiza minimalizacji kosztów.

Ze względu na rokowania pacjentów z CLL z delecją 17p i/lub mutacją TP53 analiza przeprowadzona zostanie w dożywnym horyzoncie czasowym. Wyniki analizy opierać się będą na obliczeniach przeprowadzonych w formie modelowania matematycznego. Obliczenia przeprowadzone zostaną

przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

11.3. Analiza wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet płatnika przeprowadzona zostanie dla populacji docelowej uwzględnionej w analizie klinicznej i w analizie ekonomicznej. Uwzględniony zostanie przynajmniej dwuletni horyzont czasowy, do ustalenia się stanu równowagi w rynku. Liczebność populacji docelowej wyznaczona zostanie w oparciu o polskie lub zagraniczne dane epidemiologiczne. W analizie uwzględniona zostanie perspektywa płatnika publicznego oraz łączna perspektywa płatnika publicznego przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Prognozy przeprowadzone zostaną w dwóch scenariuszach. W scenariuszu istniejącym założony zostanie brak zmian w rynku leków stosowanych w populacji docelowej. W scenariuszu prognozowanym założone zostanie finansowanie w populacji docelowej idelalazybu. Wynikiem analizy będą wydatki inkrementalne, stanowiące różnicę w wydatkach w scenariuszu nowym i scenariuszu istniejącym.

12. BIBLIOGRAFIA

1. ICD-10-CM Diagnosis Code C91.1: Chronic lymphocytic leukemia of B-cell type. <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C91-/C91.1> (19.9.2014).
2. WHO. ICD-10-CM Version 2015. Diagnosis Codes C9: Lymphoid leukemia. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/C81-C96> (19.9.2014).
3. Słownik onkologiczny - Onkologia online - definicja CLL, Przewlekła białaczka limfatyczna. [http://onkologia-online.pl/dictionary/show/1452,cll_\(chronic_lymphocytic_leukemia\)przewlekla_bialaczka_limf_](http://onkologia-online.pl/dictionary/show/1452,cll_(chronic_lymphocytic_leukemia)przewlekla_bialaczka_limf_) (19.9.2014).
4. American Cancer Society. Signs and symptoms of chronic lymphocytic leukemia. <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia--chronic-lymphocytic-signs-symptoms> (22.9.2014).
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, i in. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12):5446–5456.
6. Wytyczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na 2013 rok. Przewlekła białaczka limfocytowa. Tom 2. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf.
7. Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012; 122(10):3432–3438.
8. Zenz T, Busch R, Fink A, i in. Genetics of Patients with F-Refractory CLL or Early Relapse After FC or FCR: Results From the CLL8 Trial of the GCLLSG. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010; 116(21):2427.
9. Zenz T, Kröber A, Scherer K, i in. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood*. 2008; 112(8):3322–3329.
10. U.S. National Library of Medicine. Genetics Home Reference. - TP53 - tumor protein p53. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TP53> (19.9.2014).
11. Krajowy Rejestr Nowotworów. Białaczki. <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> (19.9.2014).
12. Wytyczne ESMO. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v162.full.pdf.
13. Centralny Rejestr Niespokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej. Zachorowalność na białaczki w Polsce. http://www.szpik.info/index.php?option=com_content&task=view&id=72 (24.9.2014).
14. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (19.9.2014).
15. KRN. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf>.
16. Centrum Onkologii w Warszawie. Raporty. <http://85.128.14.124/krn/> (27.4.2016).
17. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.2.2016. Imbruvica (ibrutinib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.
18. Dziaczkowska-Suszek J, Krawczyk-Kuliś M, Bartkowska-Chrobok A, i in. Znaczenie badania czynników prognostycznych przy rozpoznaniu przewlekłej białaczki limfocytowej. *Postępy Nauk Medycznych*. 2013; XXVI(3.).
19. Goldin LR, Landgren O, Marti GE, i in. Familial Aspects of Chronic Lymphocytic Leukemia, Monoclonal B-Cell Lymphocytosis (MBL), and Related Lymphomas. *European journal of clinical & medical oncology*. 2010; 2(1):119–126.
20. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, i in. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood*. 2004; 104(6):1850–1854.
21. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <http://seer.cancer.gov/> (30.9.2014).
22. Tsai H-T, Cross AJ, Graubard BI, i in. Dietary factors and risk of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: a pooled analysis of two prospective studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010; 19(10):2680–2684.
23. Lanasa MC. Novel insights into the biology of CLL. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2010; 2010:70–76.

24. Zhang S, Kipps TJ. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Annual Review of Pathology*. 2014; 9:103–118.
25. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, i in. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20):2375–2390.
26. Dillman RO. Immunophenotyping of Chronic Lymphoid Leukemias. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(8):1193–1194.
27. National Cancer Institute (NCI) - CLL (for patients). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/Patient/page1> (19.9.2014).
28. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, i in. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46(2):219–234.
29. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, i in. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48(1):198–206.
30. Bała M, Bartnik W, Bartuzi Z. Medycyna Praktyczna. Podręcznik Interna - Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (B-CLL). <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.12>. (19.9.2014).
31. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status> (26.8.2015).
32. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, i in. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014; 124(1):49–62.
33. Tam CS, Seymour JF. A new prognostic score for CLL. *Blood*. 2014; 124(1):1–2.
34. Krajowy Rejestr Nowotworów. Białaczka limfatyczna (C91). <http://onkologia.org.pl/bialaczka-limfatyczna-c91/> (16.9.2014).
35. Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej New prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Hygeia Public Health*. 2014; 49(3):435–441.
36. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, i in. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343(26):1910–1916.
37. Puiggros A, Blanco G, Espinet B. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: where we are and where we go. *BioMed Research International*. 2014; 2014:435983.
38. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, i in. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2009; 15(3):995–1004.
39. Goede V, Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs & Aging*. 2011; 28(3):163–176.
40. Khan M, Saif A, Sandler S, i in. Idelalisib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *ISRN oncology*. 2014; 2014:931858.
41. ChPL Imbruvica (ibrutinib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf (28.2.2016).
42. Robak T, Hus I, Błoński J, i in. Wytyczne PTHiT. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL. *Acta Haematologica Polonica*. 2014; 45(3):221–239.
43. Fischer K, Cramer P, Busch R, i in. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(26):3559–3566.
44. Medycyna Praktyczna. Rytuksymab - opis profesjonalny. Opis, ceny, refundacja. http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=1069%20%E2%80%93%20%E2%80%98dzia%C5%82anie%E2%80%99 (3.3.2016).
45. Medycyna Praktyczna. Obinutuzumab - opis profesjonalny. Opis, ceny, refundacja. http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=5141 (3.3.2016).
46. Medycyna Praktyczna. Ofatumumab - opis profesjonalny. Opis, ceny, refundacja. http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4799 (3.3.2016).
47. ChPL Lemtrada (alemtuzumab). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf (25.1.2017).
48. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003; 22(47):7359–7368.
49. Walewski J. Nowe leki i nowe podejście do leczenia a przeżycie chorych na nowotwory układu chłonnego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. Tom 4.
50. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, i in. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015; 26(suppl 5):v78–v84.

51. Wytyczne FDA. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>.
52. BioOncology. Clinical Endpoints: Advantages and Limitations. <http://www.biooncology.com/clinical-trials/clinical-endpoints/advantages-limitations> (10.10.2014).
53. P&T Community. The ongoing evolution of endpoints in oncology. http://www.ptcommunity.com/supplements/1005_CB_endpoints/CB_endpoints.pdf (10.10.2014).
54. American Society of Clinical Oncology. Leukemia - Chronic Lymphocytic - CLL: Overview. <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-chronic-lymphocytic-cll/overview> (10.10.2014).
55. Lee L, Wang L, Crump M. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Annals of Oncology*. 2011; 22(6):1392–1403.
56. BioOncology. Non-Hodgkin's Lymphoma. A histopathologic and prognostic evaluation. http://www.biooncology.com/research-education/bcell/downloads/GA10000083900_NHL_Primer.pdf (30.10.2014).
57. Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME. *Lymphoma: Pathology, Diagnosis, and Treatment*. 2013.
58. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre M, i in. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia. ESMO Congress 2012. Conference abstract (1070PD). <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2012/Relationship-between-progression-free-survival-and-overall-survival-in-chronic-lymphocytic-leukemia>.
59. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre M, i in. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*. 2015; 22(3):e148–156.
60. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, i in. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica*. 2016; 47(3):169–183.
61. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, i in. Wytyczne ESMO. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013; 24(3):561–576.
62. ESMO. Appendix6: Chroniclymphocyticleukaemia:eUpdate publishedonlineSeptember2016. <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>.
63. NICE. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA343). <http://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602606162373> (22.2.2016).
64. NICE. Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA344). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344/resources/ofatumumab-in-combination-with-chlorambucil-or-bendamustine-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602607841989> (22.2.2016).
65. NICE. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia (TA359). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/resources/idelalisib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602676706245> (22.2.2016).
66. NICE. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA216). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta216/resources/bendamustine-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-82600253020357> (25.2.2016).
67. NICE. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (TA193). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta193/resources/rituximab-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598554928581> (25.2.2016).
68. NICE. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab (TA202). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta202/resources/ofatumumab-for-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-refractory-to-fludarabine-and-alemtuzumab-82600185835717> (25.2.2016).
69. NICE. Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA174). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174/resources/rituximab-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598435675845> (25.2.2016).
70. NICE. Fludarabine monotherapy for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA119). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta119/resources/fludarabine-monotherapy-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598081276869> (25.2.2016).
71. NICE. Guidance on the use of fludarabine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia (TA29). <http://www.nice.org.uk/guidance/ta29/resources/guidance-on-the-use-of-fludarabine-for-bcell-chronic-lymphocytic-leukaemia-2294464585669> (3.3.2016).
72. George Follows, Adrian Bloor, Claire Dearden, i in. Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel. http://www.bcshguidelines.com/documents/Interim_statement_CLL_guidelines_version6.pdf (13.8.2015).

73. DGHO. Guidelines - Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/chronic-lymphocytic-leukemia-cll/@@view/html/index.html> (15.6.2015).
74. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas version 1.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf.
75. AHS. Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical practice guideline LYHE-007. <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf> (13.8.2015).
76. CCO. Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: A clinical practice guideline, version 3. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340746> (23.2.2016).
77. CCO. Alemtuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14132> (23.2.2016).
78. NICE provisional recommendations. Idelalisib (Zydelig). March 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359> (27.4.2016).
79. EMA. EMA recommends new safety measures for Zydelig (EMA/201814/2016). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zydelig_20/Procedure_starte d/WC500203473.pdf (27.4.2016).
80. ChPL Zydelig (Idelalisib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf (26.4.2016).
81. ChPL Bendamustine Accord (bendamustyna). http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_bendamustine_accord_0.pdf (5.3.2015).
82. ChPL Bendamustine Actavis (bendamustyna). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMAMwA4ADYAOQAtADIAMAAXADUAMAA1ADIANwAwADAAMAawADAAMAAtADkAMQBfAEQALQAYADAAMQA2ADAANgAwADYAMQA5ADUANwA1ADUALgBwAGQAZgA=> (25.1.2017).
83. ChPL Bendamustine Glenmark (bendamustyna). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANQAxADUAMwAtADIAMAAXADUAMQAxADIAMAawADAAMAawADAAMAAtADMANgA5AF8ATQAtADIAMAAXADYAMAA2ADAANwAwADEAMAAzADEAOQAuAHAZABmAA==> (25.1.2017).
84. ChPL Bendamustine Helm (bendamustyna). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADUALQAxADUAXwBiAGUAbgBKAGEAbQB1AHMAAdABpAG4AcABsAC0AcwBwAGMALgBwAGQAZgA=> (25.1.2017).
85. ChPL Bendamustine Intas (bendamustyna). http://www.onkologia-online.pl/upload/1/825/Bendamustine_Intas_%5B2015.06.19%5D.pdf (1.3.2016).
86. ChPL Bendamustine Kabi (bendamustyna). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMAMgA4ADQAOAAtADIAMAAXADYAMQAwADAANwAwADAAMAawADAAMAAtADUAMAAXAF8ARAAtADIAMAAXADYAMQAwADIANGwAwADAMAAzADEANwAuAHAZABmAA==> (25.1.2017).
87. ChPL Bendamustine Sandoz (bendamustyna). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMAMQA3ADQAOAAtADIAMAAXADYAMAA5ADIAOAAwADAAMAawADAAMAAtAdcANwA3AF8ATQAtADIAMAAXADYAMQAwADEAMgAwADAAMAA3ADUANQAuAHAZABmAA==>.
88. ChPL Bendamustine STADA (bendamustyna). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANAA0ADgANwAtADIAMAAXADUAMQAwADIAMQAwADAAMAawADAAMAAtADEANAA0AF8ARAAtADIAMAAXADYAMAA2ADAANgAyADM ANQA1ADEAMAAuAHAZABmAA==> (25.1.2017).
89. ChPL Bendamustine Zentiva (bendamustyna). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANQAxADAAOAAAtADIAMAAXADYAMAAzADEANwAwADAAMAawADAAMAAtADUAMQAxAF8ATQAtADIAMAAXADYAMAA2ADAANwAwADQAMgA2ADAANAAuAHAZABmAA==> (25.1.2017).
90. ChPL Bendamustyna medac (bendamustyna). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANAA0ADgANgAtADIAMAAXADYAMQAwADAANAawADAAMAawADAAMAAtADEANAA1AF8ARAAtADIAMAAXADYAMQAxADAANwAwADAAMAAwADMANwAuAHAZABmAA==> (25.1.2017).

91. ChPL Ledufan (bendamustyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANAA1ADMANQAtADIAMAAXADUAMQAwADAANQAwADAAMAawADAAMAAtADEANQAYAF8ARAAtADIAMAAXADYAMQAwADIAMgAwADAAMAawADIANwAuAHAAZABmAA==> (25.1.2017).
92. ChPL Levact (bendamustyna). http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf (17.10.2014).
93. ChPL Lynetoril (bendamustyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMAMQA3ADQANgAtADIAMAAXADYAMAA1ADAANwAwADAAMAawADAAMAAtADIANQAXADUAXwBCAC0AMgAwADEANgAxADAAMgA1ADAAMAawADQANQA1AC4AcABkAGYA> (25.1.2017).
94. ChPL Leukeran (chlorambucyl). http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Leukeran_2mg.pdf (21.10.2014).
95. ChPL Mabthera (rytuksymab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf (25.1.2017).
96. ChPL Fludara Oral (fludarabina). http://onkologia-online.pl/upload/1/156/Fludara_Oral.pdf (21.10.2014).
97. ChPL Fludarabine Accord (fludarabina).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMAMwA2ADkAOQAtADIAMAAXADYAMAA0ADAANQAwADAAMAawADAAMAAtADMAMwA4AF8ATQAtADIAMAAXADYAMAA2ADAANwAwADUAMQA2ADQAMAAuAHAAZABmAA==> (25.1.2017).
98. ChPL Fludarabine Actavis (fludarabina).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMAMgA4ADUANAAtADIAMAAXADUAMAA5ADIAMwAwADAAMAawADAAMAAtADEAMQA1ADYAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA2ADIAMgAyADMANAA4AC4AcABkAGYA> (25.1.2017).
99. ChPL Fludarabine Kabi (fludarabina).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADMALQAwADYALQAYADUAXwBmAGwAdQBkAGEAcgBhAGIAaQBwAGUAXwBrAGEAYgBpAF8AYwBoAHAAbAAuAHAAZABmAA==> (25.1.2017).
100. ChPL Fludarabine Mylan (fludarabina) proszek.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANAA5ADkAMQAtADIAMAAXADYAMAA2ADAANgAyADEANAAxADUAMQAUHAHAZABmAA==> (25.1.2017).
101. ChPL Fludarabine Mylan (fludarabina) koncentrat.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANAA5ADgAOAAtADIAMAAXADYAMAA2ADAANgAyADEANAAxADUAMQAUHAHAZABmAA==> (25.1.2017).
102. ChPL Fludarabine Teva (fludarabina).
http://tevamed.pl/products/Fludarabine_Teva_CON_SPC_2014_10_25.pdf (22.10.2014).
103. ChPL Endoxan (cyklofosamid) tabletki 50mg.
http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_50mg.pdf (22.10.2014).
104. ChPL Endoxan (cyklofosamid) proszek 200mg.
http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_200mg.pdf (22.10.2014).
105. ChPL Endoxan (cyklofosamid) proszek 1g.
http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_1_g.pdf (22.10.2014).
106. ChPL Demacylan (cyklofosamid).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMAMwAwADUANAAtADIAMAAXADUAMAA5ADIANQAwADAAMAawADAAMAAtADEAMQA2ADMAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA2ADIAMgAyADcAMgAzAC4AcABkAGYA> (25.1.2017).
107. ChPL Arzzeria (ofatumumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf (25.1.2017).
108. ChPL Gazyvaro (obinutuzumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf (25.1.2017).
109. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004106/WC500218800.pdf (25.1.2017).
110. ChPL Advantan (Metyloprednizolon) maść. <http://www.leki-informacje.pl/file/2930/download?token=mTBi3pM-> (27.1.2017).
111. ChPL Advantan (Metyloprednizolon) krem. http://chpl.com.pl/data_files/2012-05-29_advantan_krem_chpl__24052012.pdf (19.8.2015).

112. ChPL Advantan (Metyloprednizolon) emulsja. <http://www.leki-informacje.pl/file/2929/download?token=cAXJ2mFS> (19.8.2015).
113. ChPL Depo-Medrol (metyloprednizolon). <http://www.leki-informacje.pl/file/10506/download?token=dvGvXbkO> (27.1.2017).
114. ChPL Medrol (Metyloprednizolon) tabletki 4mg i 16mg. http://leki.urpl.gov.pl/files/Medrol_tabl_dwiedawki.pdf (22.10.2014).
115. ChPL Meprelon (Metyloprednizolon) proszek i rozpuszczalnik. http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Meprelon_250_1000.pdf (19.8.2015).
116. ChPL Metypred (metyloprednizolon) tabletki 4mg. http://leki.urpl.gov.pl/files/Metypred_tabl_4mg.pdf (22.10.2014).
117. ChPL Metypred (metyloprednizolon) tabletki 16mg. <http://leki.urpl.gov.pl/files/Metypred16tabl.pdf> (22.10.2014).
118. ChPL Solu-Medrol (Metyloprednizolon) 500mg. http://leki.urpl.gov.pl/files/Solu_Medrol_500mg_01_07_2009.pdf (19.8.2015).
119. ChPL Methylprednisolone Sopharma (metyloprednizolon). http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/charakterystyka_methylprednisolone_sopharma_0.pdf (27.1.2017).
120. ChPL Methylprednisolone Teva (metyloprednizolon). http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_methylprednisolone_teva_40_0.pdf (27.1.2017).
121. URPL. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdr. 2016.39). <http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/legalact/getActPdf/2016/0/39> (27.1.2017).
122. URPL- Rejestr Produktów Leczniczych. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (25.1.2017).
123. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczenia produktów leczniczych do poszczególnych kategorii dostępności (Dz.U. 2008 nr 206 poz. 1292). <http://isap.sejm.gov.pl/Download.jsessionid=5796FC07FC025CF377BDF5ACC57DBD6D?id=WDU20082061292&type=2> (25.1.2017).
124. OSOZ - Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia. <https://www.osoz.pl/osoz-www/info/niepoprawnyAdres> (27.1.2017).
125. ChPL MabCampath (alemtuzumab). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000353/WC500025270.pdf (25.1.2017).
126. Genzyme. Genzyme Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktu leczniczego MabCampath. Genzyme <http://www.leki-informacje.pl/content/komunikat-genzyme-europe-bv-dot-produktu-leczniczego-mabcampath> (25.1.2017).
127. ChPL Revlimid (lenalidomid). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf (25.1.2017).
128. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (13.1.2017).
129. Pileckyte R, Jurgutis M, Valceckiene V, i in. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2011; 52(6):1055–1065.
130. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Załącznik 1. <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-812014dsoz,6344.html> (12.5.2015).
131. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów. <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (25.6.2015).
132. PBAC. November 2015 PBAC Outcomes - Deferrals (Idelalisib 100mg, 150mg tablet for CLL). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-11/deferrals-2015-11.docx> (26.2.2016).
133. SMC. Idelalisib 100mg and 150mg tablets (Zydelig) (SMC No. 1026/15). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/idelalisib_Zydelig_FINAL_February_2015_Amended_04.03.15_for_website.pdf (18.8.2015).
134. HAS. Zydelig 100mg, 150mg, comprimé pellicule (avis de la CT du 17 juin 2015). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13930_ZYDELIG_PIC_INS_Avis3_CT13930.pdf (26.2.2016).
135. pCODR. Idelalisib (Zydelig) for Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_idelalisib_zydelig_cll_fn_rec.pdf (18.8.2015).

136. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Idelalisib. PBAC <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/idelalisib-cll-psd-july-2016.pdf>.
137. AOTMiT. Rekomendacja nr 23/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD10C.91.1)”.
138. NICE. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation - final appraisal determination. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG492/documents/final-appraisal-determination-document>.
139. HAS. Brief summary of the transparency committee opinion. Ibrutinib. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/imbruvica_summary_ct14012.pdf (31.10.2016).
140. SMC. Scottish Medicine Consortium Advice: Ibrutinib. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ibrutinib__Imbruvica__CLL_FINAL_July_2016_Amended_30.07.16_for_website.pdf (12.10.2016).
141. pCODR. pCODR expert review committee (pERC) final recommendation. Ibrutinib (Imbruvica). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-ibrutinib-cll-sll-fn-rec.pdf> (3.3.2016).
142. PBAC. March 2016 PBAC outcomes - deferrals. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-03/deferrals-2016-03.pdf> (12.10.2016).
143. EMA. EMA. Zydelig. Idelalisib. Data rejestracji w Unii Europejskiej. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/human_med_001803.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (11.3.2015).
144. MZ. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-z-dnia-28-grudnia-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2017-r/> (28.12.2016).
145. EMA. Summary of opinion 1 (initial authorisation). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004112/WC500218017.pdf.
146. EMA. Levact (Bendamustyna). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Levact_29/WC500075906.pdf.
147. ChPL Fludalym (fludarabina). <http://onkologia-online.pl/upload/1/154/Fludalym.pdf> (22.10.2014).
148. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, i in. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(16):2223–2229.
149. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, i in. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(7):799–804.
150. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, i in. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014; 123(21):3247–3254.
151. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, i in. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015; 126(16):1921–1924.
152. Fischer K, Cramer P, Busch R, i in. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(26):3209–3216.
153. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, i in. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370(11):997–1007.
154. Łacko A. Specyfika leczenia chorych na nowotwory w podeszłym wieku. *Medycyna Wieku Podeszłego*. 2012; 2(1):7–11.
155. Robak T. Zasady postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Praktyka Hematologiczna*; 2014; Warszawa. .

13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Liczba osób, standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce odnotowane dla białaczki limfocytowej (C91) w roku 2012 i 2013 KRN [14, 15].....	12
Tabela 2.	Liczba osób, standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce odnotowane dla białaczki limfocytowej (C91) w roku 2014, Raporty Centrum Onkologii w Warszawie [16].....	13
Tabela 3.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem CLL (C91.1) jako rozpoznanie główne lub współistniejące w Polsce w latach 2012–2015, AWA AOTMiT nr OT.4351.2.2016 [17].....	13
Tabela 4.	Stopień zaawansowania CLL według systemów klasyfikacji wg Rai i Binet [6, 12, 30].....	15
Tabela 5.	Skala oceny stopnia zaawansowania CLL wg GCLLGS [32, 33].....	16
Tabela 6.	5-letnia przeżywalność pacjentów z białaczką limfocytową (C91) według KRN [34].....	19
Tabela 7.	Rekomendacje iwCLL odnośnie rozpoczęcia leczenia u pacjentów CLL o różnym stopniu zaawansowania choroby [5].....	22
Tabela 8.	Rekomendacje leczenia starszych pacjentów w zależności od ich stanu fizycznego i zdrowotnego [39].....	24
Tabela 9.	Powszechnie stosowane parametry oceny skuteczności leczenia CLL zdefiniowane przez iwCLL i PTOK [3, 5, 6, 51].....	28
Tabela 10.	Przeglądy systematyczne oceniające zastosowanie PFS/TTP jako surogatów [58, 59].....	30
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu CLL.....	31
Tabela 12.	Schematy leczenia zalecane w I linii leczenia przez Grupę Roboczą PTHiT i PALG 2016 [60].....	34
Tabela 13.	Schematy leczenia zalecane w ≥ II linii leczenia przez Grupę Roboczą PTHiT i PALG 2016 [60].....	35
Tabela 14.	Wstępne zalecenia BCSH 2015 w I linii leczenia CLL zależnie od delecji/mutacji związanej z TP53 [72].....	39
Tabela 15.	Rekomendacje BCSH 2012 dotyczące leczenia ≥II linii CLL – kryteria włączenia do terapii idelalizybem + rytuksymabem lub ibrutynibem [72].....	39
Tabela 16.	Zalecenia DGHO 2014 dotyczące leczenia CLL w I linii [73].....	40
Tabela 17.	Zalecenia DGHO 2014 dotyczące leczenia w II linii CLL [73].....	41
Tabela 18.	Zalecenia NCCN 2017 dotyczące leczenia CLL w I linii [74].....	42
Tabela 19.	Zalecenia NCCN 2017 dotyczące leczenia ≥II linii w CLL [74].....	43
Tabela 20.	Leki zarejestrowane w Polsce/Unii Europejskiej do stosowania w terapii CLL.....	49
Tabela 21.	Status refundacyjny leków stosowanych w leczeniu CLL [128].....	51
Tabela 22.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania idelalizybu stosowanego w leczeniu CLL.....	53
Tabela 23.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem idelalizybu wg skali CTCAE [80].....	57
Tabela 24.	Preparaty idelalizybu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [121].....	58
Tabela 25.	Polekowe zdarzenia niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i CLL leczonych rytuksymabem w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią [95].....	62
Tabela 26.	Preparaty dostępne w Polsce [121].....	63
Tabela 27.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem bendamustyny. [92].....	65
Tabela 28.	Preparaty dostępne w Polsce [86, 89, 90, 121].....	66
Tabela 29.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku zawierającego chlorambucyl. [94].....	68
Tabela 30.	Preparaty dostępne w Polsce [121].....	68
Tabela 31.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających fludarabinę. [96, 102, 147].....	71
Tabela 32.	Preparaty dostępne w Polsce [97, 121].....	72

Tabela 33. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających cyklofosamid. [103–105].....	74
Tabela 34. Preparaty dostępne w Polsce [121].....	75
Tabela 35. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających metyloprednizolon [114].....	81
Tabela 36. Preparaty dostępne w Polsce [121].....	82
Tabela 37. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w zależności od obecności mutacji TP53 (niezależnie od obecności del17p) u chorych z CLL leczonych fludarabiną, schematem FC lub chlorambucylem [148].....	85
Tabela 38. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w zależności od obecności mutacji TP53 lub del17p, u chorych z CLL leczonych fludarabiną, schematem FC lub chlorambucylem (Gonzalez 2011 [148]).....	85
Tabela 39. Struktura skali CIRS [155].....	108
Rysunek 1. Przebieg CLL [opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK [6]].....	18
Rysunek 2. Mediana przeżycia [lata] pacjentów z CLL według skali Rai i Binet [12, 30].....	19
Rysunek 3. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z CLL według skali GCLLSG [32, 33].....	19
Rysunek 4. Krzywa przeżycia pacjentów z CLL w Polsce (źródło rysunku: AWA AOTMiT nr OT.4351.2.2016 [17]).....	20
Rysunek 5. Przeżycie całkowite oraz pojawienie się oporności na chemioterapię zawierającą fludarabinę lub czynnik alkilujący u chorych na CLL w zależności od obecności delecji 17p (źródło rysunku: Rossi 2009 [38]).....	21
Rysunek 6. Przeżycie całkowite oraz pojawienie się oporności na chemioterapię zawierającą fludarabinę lub czynnik alkilujący u chorych na CLL w zależności od obecności mutacji TP53 (źródło rysunku: Rossi 2009 [38]).....	22
Rysunek 7. Terapie zalecane przez wytyczne dla pacjentów w podziale na obecność lub brak obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53.....	46
Rysunek 8. Schemat postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej w podziale na obecność lub brak obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53.....	47
Rysunek 9. Przeżycie wolne od progresji (PFS, A) oraz przeżycie całkowite (OS, B) w zależności od obecności mutacji TP53, u chorych z CLL leczonych fludarabiną, schematem FC lub chlorambucylem (źródło rysunku: Gonzalez 2011 [148]).....	86
Rysunek 10. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od obecności aberracji chromosomalnych (m.in. delecji 17p) u chorych z CLL leczonych fludarabiną (B) lub schematem FC (C) oraz analiza dla obu terapii (A) (źródło rysunku: Grever 2007 [149]).....	87
Rysunek 11. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych FC lub FCR, w zależności od obecności delecji 17p (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014 [150]).....	88
Rysunek 12. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL w zależności od schematu leczenia (FC lub FCR) oraz obecności mutacji TP53 (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014 [150]).....	89
Rysunek 13. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL w zależności od schematu leczenia (FC lub FCR) oraz m.in. delecji 17p (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014 [150]).....	89
Rysunek 14. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od obecności delecji 17p u chorych na CLL leczonych schematem FCR (źródło rysunku: Rossi 2015 [151]).....	90
Rysunek 15. Przeżycie wolne od progresji (PFS, A) oraz przeżycie całkowite (OS, B) u chorych na CLL w zależności statusu mutacji IGHV, delecji 11q i delecji 17p, terapia FCR (źródło rysunku: Rossi 2015 [151]).....	91
Rysunek 16. Czas do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii CLL w zależności od statusu cytogenetycznego u chorych z CLL leczonych bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem (źródło rysunku: Fischer 2012 [152]).....	92
Rysunek 17. Czas do rozpoczęcia nowej terapii CLL, progresji choroby lub zgonu w zależności od statusu cytogenetycznego u chorych na CLL leczonych bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem (źródło rysunku: Fischer 2011 [43]).....	92

14. ANEKS

14.1. Skala CIRS (ocena obecności chorób współistniejących)

Praktyczne znaczenie w ocenie obecności chorób współistniejących ma skala CIRS (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*). Skala ta składa się z 14 punktów obejmujących ocenę poszczególnych narządów pod kątem występujących w ich obrębie schorzeń. Każdemu narządowi lub układowi narządów przyporządkowuje się od 0 do 4 punktów w zależności od występujących schorzeń przy czym:

- 0 – oznacza brak wpływu schorzenia na stan pacjenta,
- 1 – oznacza niski wpływ schorzenia na stan pacjenta,
- 2 – oznacza umiarkowany wpływ schorzenia na stan pacjenta,
- 3 – oznacza silny wpływ schorzenia na stan pacjenta,
- 4 – oznacza poważny, zagrażający życiu wpływ schorzenia na pacjenta. [154, 155]

Poniżej przedstawiono wyszczególnione cechy i objawy, które są brane pod uwagę przy ocenie poszczególnych narządów i układów narządów (Tabela 39).

Tabela 39.
Struktura skali CIRS [155]

Narząd/układ narządów	Wyszczególnione cechy/objawy
Serce	jakiegokolwiek problemy kardiologiczne (np. dusznica, zawał serca, arytmia, problemy z zastawkami), przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, przeżyta operacja serca
Krew	występowanie anemii, leukemii, zakrzepicy, zatorowości, problemy związane z krzepnięciem krwi, problemy związane z krwinkami krwi, śledzioną, układem limfatycznym, przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami,
Układ naczyniowy	problemy z krążeniem (np. choroba tętnic obwodowych, tętniak, nadciśnienie, dyslipidemia), przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, przeżyty zabieg operacyjny (wszczepione bypasy, udrożnienie tętnicy szyjnej),
Układ oddechowy	jakiegokolwiek problemy oddechowe (np. astma, rozedma, zapalenie oskrzeli, zatorowość płucna, przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, operacja płuc, palenie papierosów
Narządy wzroku i słuchu	jakiegokolwiek problemy związane z oczami (katarakta, jaskra, utrata wzroku), uszami, węchem, gardłem lub głosem (utrata słuchu, zawroty głowy (pochodzenia nie neurologicznego), przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami,
Górny odcinek przewodu pokarmowego	jakiegokolwiek problemy związane z żołądkiem lub/i trawieniem (schorzenia przełyku, dwunastnicy), przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, operacja żołądka lub innego górnego odcinka przewodu pokarmowego
Dolny odcinek przewodu pokarmowego	jakiegokolwiek problemy związane z jelitami (przepuklina jelitowa, zaparcia, nietrzymanie moczu operacja dolnego odcinka jamy brzusznej
Wątroba i trzustka	jakiegokolwiek problemy związane z wątrobą lub trzustką, przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z problemami wątrobowymi lub trzustkowymi, operacja wątroby lub trzustki
Nerki	jakiegokolwiek problemy związane z nerkami (niewydolność, infekcje), przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, operacja nerek
Układ moczowo-płciowy	jakiegokolwiek problemy związane z układem moczowo-płciowym (nietrzymanie moczu, kamica), przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, operacja związana z usunięciem pęcherzowej lub nerkowej kamicy
Układ mięśniowo-szkieletowy	jakiegokolwiek problemy związane ze skórą, mięśniami, stawami, kośćmi (zapalenie stawów, osteoporoza, cieśń nadgarstka, f bro mialgia), przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z

Narząd/układ narządów	Wyszczególnione cechy/objawy
	wymienionymi wyżej schorzeniami (leki przeciwzapalne, kremy)
Układ nerwowy	jakikolwiek problemy neurologiczne (schorzenia naczyń mózgowych, urazy mózgu, neuropatia obwodowa, bóle głowy), przyjmowanie jakichkolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami i schorzeniami, operacje neurologiczne
Układ endokryny	jakikolwiek problemy związane z tarczycą, otyłością, cukrzycą, problemy z piersiami (nowotwór), operacje związane z wyżej wymienionymi problemami, menopauza lub andropauza
Stan psychiczny	depresja, lęki, uzależnienie od leków lub alkoholu, zaburzenia świadomości, przyjmowanie jakichkolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami i schorzeniami