

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



# **LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ Z WYKORZYSTANIEM ZANUBRUTYNIBU (BRUKINSA®)**

Wersja 1.00



## HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 grudnia 2022 r.

W dniu 16 lutego 2023 r. podlegał aktualizacji w zakresie wytycznych praktyki klinicznych, statusu refundacyjnego oraz rekomendacji finansowych.

W dniu 26 maja 2023 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem OT.423.1.15.2023.2.OG, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego. Ponadto dokument został zaktualizowany w zakresie statusu refundacyjnego oraz rekomendacji finansowych.

[Redacted content]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted content]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[Redacted content]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>8</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy i niezaspokojone potrzeby terapeutyczne .....	9
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>12</b>
2.1. Definicja i klasyfikacje.....	12
2.2. Epidemiologia.....	14
2.2.1. Dane światowe.....	14
2.2.2. Dane polskie .....	16
2.2.3. Liczebność populacji docelowej .....	17
2.3. Etiopatogeneza.....	18
2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie .....	19
2.5. Rokowanie.....	23
2.6. Leczenie .....	29
2.6.1. Postępowanie terapeutyczne .....	29
2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii .....	33
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne .....	37
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....</b>	<b>42</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....</b>	<b>54</b>
4.1. Status refundacyjny w Polsce.....	54
4.2. Rekomendacje finansowe .....	56
4.3. Proponowany program lekowy [dane poufne] .....	58
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA .....</b>	<b>61</b>
■ [REDAKOWANA] .....	61
5.2. Realizacja programów lekowych w PBL.....	63
<b>6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW .....</b>	<b>70</b>
<b>7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO .....</b>	<b>73</b>
■ [REDAKOWANA] .....	73
■ [REDAKOWANA] .....	74
<b>8. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI .....</b>	<b>76</b>
8.1. Zanubrutynib.....	76
8.2. Akalabrutynib.....	78
8.3. Bendamustyna.....	80

8.4. Chlorambucyl.....	81
8.5. Ibrutynib.....	83
8.6. Obinutuzumab .....	85
8.7. Rytuksymab.....	87
8.8. Wenetoklaks .....	89
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>93</b>
<b>10. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....</b>	<b>97</b>
<b>ANEKS A. DODATKOWE MATERIAŁY .....</b>	<b>99</b>
A.1. Skala CIRS.....	99
A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny .....	100

## Indeks skrótów

<b>AETS</b>	Hiszpańska agencja HTA ( <i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i> )
<b>allo-HSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BCL-2</b>	Białko antyapoptotyczne BCL-2 ( <i>B-cell Lymphoma 2</i> )
<b>BCR</b>	Receptor limfocytów B ( <i>B-cell Receptor</i> )
<b>BCRi</b>	Inhibitor receptora limfocytów B ( <i>B-cell Receptor inhibitor</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BTK</b>	kinaza tyrozynowa Brutona ( <i>Bruton tyrosine kinase</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CCR</b>	Schemat chemioterapii złożony z kladrybiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CIRS</b>	Skala oceny chorób współistniejących ( <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> )
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita ( <i>Complete Response</i> )
<b>CrCl</b>	Klirens kreatyniny
<b>Del17p</b>	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
<b>ECOG (WHO)</b>	Skala sprawności chorego wg ECOG ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ), nazywana inaczej skalą WHO
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )

<b>FCR</b>	Schemat chemioimmunoterapii złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HDMP</b>	Wysokie dawki metyloprednizolonu ( <i>High-dose Methylprednisolone</i> )
<b>HSCT</b>	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IGHV</b>	Geny kodujące zmienne części łańcucha ciężkiego immunoglobulin ( <i>Immunoglobulin Variable Heavy Chain</i> )
<b>iwCLL</b>	Międzynarodowe warsztaty CLL ( <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MRD</b>	Choroba resztkowa ( <i>Minimal Residual Disease</i> )
<b>MSS</b>	Ministerstwo Ubezpieczeń Społecznych Luksemburga ( <i>Ministère de la Sécurité sociale</i> )
<b>mTP53</b>	Mutacja genu TP53
<b>NCCN</b>	Amerykański panel ekspertów ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>ORR</b>	Ogólna/obiektywna odpowiedź na leczenie ( <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PALG</b>	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PBL</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa ( <i>Chronic Lymphocytic Leukemia / CLL</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression-free Survival</i> )
<b>PR</b>	Odpowiedź częściowa ( <i>Partial Response</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PTHIT</b>	Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
<b>RCD</b>	Schemat terapii rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon
<b>RTX</b>	Rytuksymab
<b>SBU</b>	Szwedzka agencja HTA ( <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i> )
<b>SEER</b>	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów ( <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka Agencja HTA ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>SLL</b>	Chłoniak z małych limfocytów B ( <i>Small Lymphocytic Lymphoma</i> )
<b>VEN</b>	Wenetoklaks
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>ZAN</b>	Zanubrutynib
<b>ZN</b>	Holenderska agencja HTA ( <i>Zorgverzekeraars Nederland</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 zanubrutynibu (Brukinsa®) w monoterapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), zgodnie z poniższymi kryteriami:

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

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

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



W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
4. aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. aktualną praktykę kliniczną w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii zanubrutynibem wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię zanubrutynibem w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy i niezaspokojone potrzeby terapeutyczne

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) należy do grona najczęściej występujących białaczek (25–35%) u osób dorosłych rasy kaukaskiej. Polega ona na nadmiernym namnażaniu się oraz gromadzeniu zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi obwodowej, szpiku kostnym i węzłach chłonnych [1, 2]. W Polsce choroba ta dotyczy grupy kilkunastu tysięcy pacjentów, z zapadalnością 3,93 na 100 tys. [3]. W 2019 r. Polska plasowała się na 9. miejscu pod względem liczby nowych zachorowań na PBL i jednocześnie była krajem, dla którego odnotowano najwyższy procentowy przyrost standaryzowanego wiekiem wskaźnika zapadalności, co wskazuje na wzrastające obciążenie tą chorobą [4].

PBL jest nowotworem dotykającym przede wszystkim osoby w podeszłym wieku, obciążonych dodatkowymi chorobami współistniejącymi oraz podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji, co sprzyja niekorzystnemu rokowaniu chorych [5–7]. Gorsze wskaźniki przeżycia chorych w zaawansowanym wieku mogą być częściowo wyjaśnione przez obniżoną sprawność ogólną oraz współistnienie wielochorobowości, które mogą uniemożliwiać starszym pacjentom podjęcie leczenia z wykorzystaniem agresywnych schematów terapeutycznych. Pacjenci z wysoką liczbą współistniejących schorzeń rzadziej uzyskują odpowiedź na leczenie, co wynika nie tylko z samej obecności dodatkowych chorób, ale również z ich wpływu na przebieg PBL [4]. Niedawne analizy wykazały, iż obecność chorób współistniejących istotnie zwiększa ryzyko zgonu nie tylko z jakiegokolwiek przyczyny, ale również bezpośrednio związanego z PBL. Skrócenie przeżycia z powodu PBL najwyraźniej uwidacznia się u pacjentów z chorobami nerek i jest ono o 88% wyższe niż w przypadku pacjentów bez chorób współistniejących [6]. Jednym z powodów niekorzystnego rokowania u tych

pacjentów może być również częstsza rezygnacja z leczenia przeciwnowotworowego lub stosowanie schematów suboptymalnych o mniejszej toksyczności, z powodu braku dostępu do optymalnych i mniej obciążających terapii celowanych [6].

Standardem postępowania u pacjentów z nową rozpoznaną PBL jest chemioimmunoterapia z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Ze względu na wysoką toksyczność, terapia ta nie jest zalecana dla pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat), z chorobami współistniejącymi lub częstymi infekcjami, stąd preferowane jest wykorzystanie terapii celowanych, o wysokiej skuteczności i ograniczonej toksyczności leczenia. Należą do nich inhibitory kinazy Brutona (zanubrutynib, akalabrutynib, ibrutynib) oraz schematy oparte o antagonistów białka BCL-2 (wenetoklaks) [8]. Również w przypadku pacjentów uprzednio leczonych, wytyczne praktyki klinicznej preferują stosowanie nowoczesnych terapii (zanubrutynib, akalabrutynib, ibrutynib, idelalizyb, wenetoklaks), przy czym ze względu na przewlekły charakter choroby, w perspektywie wieloletniej, PBL często wymaga zastosowania wielu, następujących po sobie linii leczenia z różnych grup farmakoterapeutycznych [8].

Pomimo postępujących zmian w polskiej opiece zdrowotnej nad pacjentami PBL, tj. udostępniania nowych programów lekowych i rozszerzania ich wskazań (np. dla wenetoklaksu i ibrutynibu), dotychczasowe wysiłki zmierzające do poprawy wyników chorych na PBL są niewystarczające. Jak wskazują dostępne dane, odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL w grupie wiekowej 65–74 lata były o ok. 25 pp. niższe w Polsce niż w Stanach Zjednoczonych w zbliżonym okresie obserwacji [3, 9]. Jednocześnie w 2019 r. Polska była 2. na świecie krajem z największym procentowym przyrostem standaryzowanego wiekiem wskaźnika umieralności oraz utraty lat życia wskutek przedwczesnej śmierci lub uszczerbku na zdrowiu wskutek choroby, zaraz po Jamajce. Podczas gdy w Europie Zachodniej w 2019 r. odnotowywano wyraźne spadki wskaźników umieralności i utraty lat życia w porównaniu z 1990 r., w Polsce odnotowano roczny przyrost ww. wskaźników o ponad 5% [4].

Przyczyną powyższych problemów może być ograniczona dostępność nowoczesnych terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Do końca 2022 r., dla pacjentów uprzednio nieleczonych, spośród nowoczesnych terapii dostępny był jedynie wenetoklaks i obinutuzumab, przy czym refundacja obu leków była ograniczona do specyficznej subpopulacji, która nie obejmowała pacjentów ze wskazaniami do terapii celowanych z powodu infekcji oraz z innym stanem sprawności ogólnej niż dobry (WHO = 1). Z kolei w przypadku pacjentów uprzednio leczonych, do końca 2022 r., refundowany był jedynie wenetoklaks z rytuksymabem oraz w ograniczonym zakresie ibrutynib. Pomimo że terapie celowane aktualnie podlegają refundacji w ramach programu lekowego, istnieją co najmniej trzy powody, dla których obecna dostępność terapii celowanych w Polsce może być uznana za niewystarczającą. Po pierwsze, dotychczasowa refundacja nie obejmuje wszystkich chorych, a jedynie ściśle wyselekcjonowane podgrupy. Po drugie, PBL jako choroba przewlekła i nieuleczalna, prędzej czy później, po wystąpieniu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, będzie wymagała zastosowania kolejnej linii leczenia. Stąd też konieczne jest włączanie do programów lekowych nowych i skutecznych substancji, wydłużających czas do progresji. Po trzecie, niektóre kombinacje

terapeutyczne (np. wenetoklaks z obinutuzumabem) wymagają ścisłego miareczkowania oraz obserwacji pod kątem wystąpienia powikłań w warunkach szpitalnych, co nie zawsze jest możliwe dla pacjentów w podeszłym wieku, obciążonych chorobami współistniejącymi. Konieczność monitorowania w warunkach szpitalnych sprzyja również tworzeniu się kolejek dla uzyskania świadczenia, zwiększając obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Znacznie wygodniejszym rozwiązaniem, a dla niektórych chorych jednym akceptowalnym, może być terapia przyjmowana wyłącznie w formie doustnej, w warunkach domowych.

Rozwiązaniem powyższych niezaspokojonych potrzeb może być refundacja zanubrutynibu, nowej doustnej terapii przeciwbiałaczkowej, należącej do grona tzw. inhibitorów BTK drugiej generacji. W porównaniu z BTKi pierwszej generacji (np. ibrutynib) cechuje się on większą biodostępnością w osoczu oraz selektywnym mechanizmem działania, czego efektem jest korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz większa skuteczność terapeutyczna [10, 11]. Jak wskazują dotychczas opublikowane wyniki z badań klinicznych, zanubrutynib w porównaniu z ibrutynibem u pacjentów uprzednio leczonych wydłuża przeżycie wolne od progresji, jak również zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych, takich jak np. migotanie i trzepotanie przedsionków. U pacjentów uprzednio nieleczonych, zanubrutynib wydłuża przeżycie wolne od progresji, jak również zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  i specjalnego zainteresowania w porównaniu z chemioimmunoterapią, opartą o bendamustynę i rytuksymab [12]. Korzyści ze stosowania zanubrutynibu obserwowano we wszystkich podgrupach, niezależnie od stanu sprawności ogólnej, wieku czy obecności zaburzeń cytogenetycznych [12].

Podsumowując, objęcie refundacją zanubrutynibu zapewni pacjentom populacji docelowej możliwość leczenia nowoczesną opcją terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie oraz przyczyni się do poszerzenia dostępnych terapii dla pacjentów z PBL. Umożliwi to większą indywidualizację leczenia pacjentów z PBL i dostosowania ścieżki kolejnych linii leczenia pod charakterystykę danego pacjenta, co korzystnie wpłynie na ogólne rokowanie chorych na PBL.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja i klasyfikacje

**Przewlekła białaczka limfocytowa** – PBL (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*; ICD-10: C91.1) – jest chorobą nowotworową układu chłonnego, której cechą charakterystyczną jest niekontrolowane namnażanie się limfocytów B, wykazujących powierzchniową ekspresję antygenów CD19, CD20, CD5, CD23, a następnie gromadzenie tychże komórek we krwi obwodowej, szpiku kostnym, narządach limfatycznych i znacznie rzadziej – w narządach pozalimfatycznych [1, 2].

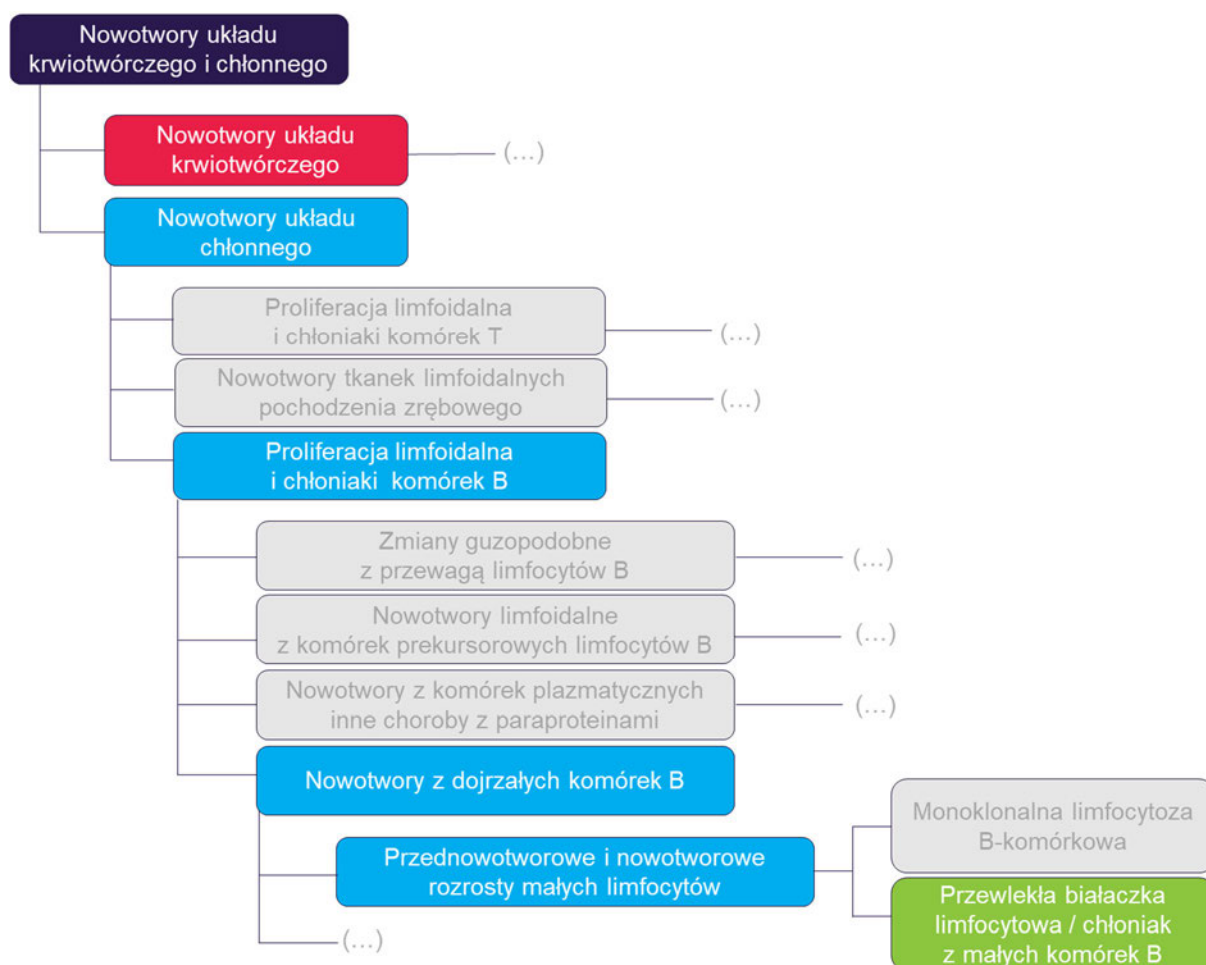
Według najnowszej klasyfikacji nowotworów tkanek krwiotwórczych i limfoidalnych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), PBL należy do grupy nowotworów dojrzałych z komórek B (Rysunek 1) [13]. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami, PBL definiowana jest przez obecność limfocytozy B-komórkowej w liczbie  $\geq 5,0 \times 10^9/l$  we krwi obwodowej, utrzymującej się przez co najmniej 3 miesiące i o potwierdzonej klonalności limfocytów w cytometrii przepływowej oraz ich właściwym wyglądzie w rozmazie (Rysunek 2) [2, 13]. Według aktualnego podziału, PBL tworzy z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL, *small lymphocytic lymphoma*; ICD-10: C85.7) wspólną jednostkę chorobową, ze względu na taki sam wygląd zmienionych nowotworowo limfocytów B w obrazie mikroskopowym, zbliżone objawy i przebieg kliniczny. Czynnikiem różnicującym oba schorzenia jest miejsce gromadzenia się limfocytów B – w przypadku PBL jest to krew obwodowa i szpik kostny, natomiast dla SLL – węzły chłonne. Wobec powyższego limfocytoza we krwi obwodowej w SLL wynosi  $< 5,0 \times 10^9/l$  [2, 14].

W kontekście wcześniej stosowanych opcji terapeutycznych PBL dzieli się na:

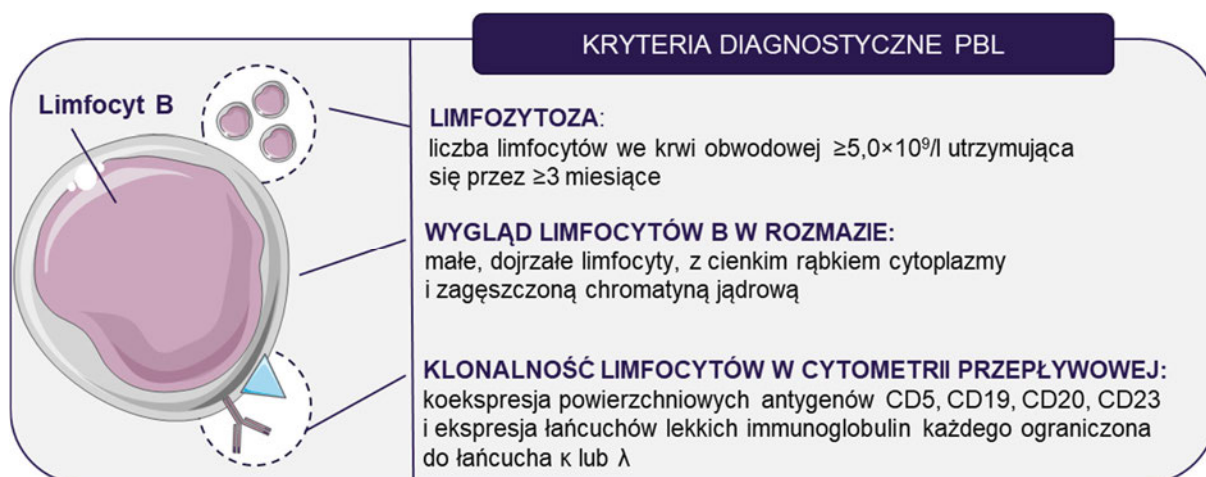
- **uprzednio nieleczoną** (TN, *treatment naive*), występującą u chorych z nowo rozpoznaną PBL lub u których do chwili obecnej nie zastosowano żadnego leczenia przeciwbiałaczkowego oraz
- **oporną/nawrotową** (R/R, *relapsed/refractory*), dotyczącą pacjentów, u których zastosowano już co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego.

Zgodnie z wytycznymi iwCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*), PBL oporna na leczenie (*refractory*) definiowana jest jako niepowodzenie leczenia (*treatment failure*), tj. brak uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby w ciągu 6 mies. od podania ostatniej dawki leku. Z kolei nawrót (*relapse*) choroby oznacza jej progresję u pacjentów, u których osiągnięta odpowiedź na leczenie trwała  $\geq 6$  mies. [2].

Rysunek 1.  
PBL w klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego wg WHO [13]



Rysunek 2.  
Kryteria diagnostyczne PBL [2, 13]



## 2.2. Epidemiologia

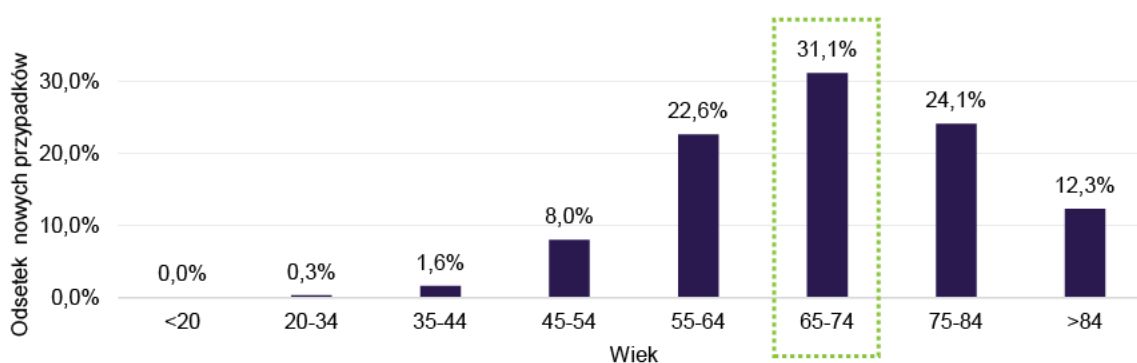
W dostępnej literaturze brak jest szczegółowych wskaźników epidemiologicznych dla populacji docelowej. W poniższym opisie przedstawiono najlepsze dostępne dane dotyczące chorobowości, zapadalności oraz umieralności z powodu PBL.

### 2.2.1. Dane światowe

#### CHOROBOWOŚĆ

Dane zebrane w ramach projektu GLOBOCAN 2020 wskazują, że 5-letnia chorobowość na białaczki (ICD-10: C91–95) wynosiła ponad 1,34 mln osób na świecie, z czego 292 tys. chorych zamieszkiwało Europę [15]. PBL jest uznawana za najczęstszy typ białaczki u osób dorosłych, przy czym jej rozpowszechnienie w populacji w dużej mierze zależy od regionu geograficznego [4]. Przyjmuje się, że w krajach zachodnich (Europa, USA) stanowi ona ok. 25–35% wszystkich rodzajów białaczek, podczas gdy w krajach azjatyckich – jedynie 2–10% [4, 16]. Choroba ta częściej występuje u mężczyzn niż kobiet (stosunek 1,2–1,7:1) i dotyczy przede wszystkim osób w podeszłym wieku [4]. PBL najczęściej diagnozowana jest w przedziale wiekowym 65–74 lat, z medianą wieku w momencie rozpoznania wynoszącą 70 lat (Wykres 1) [9].

Wykres 1.  
Wiek pacjentów w momencie diagnozy PBL na podstawie danych SEER [9]



#### ZAPADALNOŚĆ

Zgodnie z najnowszymi danymi epidemiologicznymi, pochodzącymi z bazy GBD (*Global Burden of Disease*), w 2019 r. na PBL zachorowało ponad 100 tys. osób, z czego 27,6 tys. zamieszkiwało Europę Zachodnią, 7,4 tys. – Europę Wschodnią i 6,4 tys. – Europę Centralną (Tabela 1). Liczba nowych rozpoznań PBL od 2019 r. do 2019 r. wzrastała każdego roku o średnio 0,47% na świecie oraz o 3,77% w Europie Centralnej. Najwięcej nowych zachorowań w 2019 r. odnotowano w USA (18,3 tys.), Chinach (15,9 tys.), Indiach (7,7 tys.) oraz Niemczech (6,7 tys.) [4].

Standaryzowane wiekiem wskaźniki zapadalności (ASIR, *age-standardized incidence rate*) na PBL na świecie wynosiły 1,28 na 100 tys. w 2019 r., co klasyfikuje PBL jako chorobę rzadką (zapadalność: <5 na 10 tys.). W Europie, oszacowane na 2019 r. ASIR były około 2-krotnie wyższe w porównaniu ze średnią światową (Tabela 1). Najwyższe ASIR odnotowano dla Kataru (6,57 na 100 tys.), Izraela (4,53 na 100 tys.) i Chorwacji (4,47 na 100 tys.) [4].

Według amerykańskich danych SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), szacowana na 2022 r. liczba nowych zachorowań na PBL w USA dotyczyła 20,2 tys. osób, co stanowi 1,1% wszystkich nowych rozpoznań nowotworów w USA. Roczny ASIR dla USA na podstawie danych z lat 2015–2019 wynosił 4,7 na 100 tys. osób [9].

**Tabela 1.**  
Nowe przypadki i standaryzowane wiekiem wskaźniki zapadalności na PBL w Europie i na świecie na podstawie danych GBD [4]

Region geograficzny	Nowe przypadki x 10 <sup>2</sup> [95% UI]		ASIR na 100 tys. [95% UI]	
	1990 r.	2019 r.	1990 r.	2019 r.
Świat ogółem	405,37 [371,18; 427,52]	1 034,67 [934,64; 1 189,42]	1,31 [1,15; 1,4]	1,28 [1,16; 1,48]
Europa Centralna	17,30 [15,70; 20,20]	64,36 [54,75; 78,94]	1,17 [1,06; 1,37]	3,00 [2,53; 3,68]
Europa Wschodnia	37,58 [30,60; 44,07]	74,24 [65,51; 84,31]	1,32 [1,07; 1,55]	2,16 [1,90; 2,45]
Europa Zachodnia	134,28 [123,30; 142,03]	275,60 [235,01; 338,18]	2,30 [2,12; 2,43]	2,96 [2,52; 3,64]

ASIR – standaryzowany wiekiem wskaźnik zapadalności (*age-standardized incidence rate*); UI – przedział niepewności (*uncertainty interval*)

## UMIERALNOŚĆ

Według danych GBD w 2019 r. z powodu PBL zmarło 44,6 tys. osób na świecie, z czego 15,7 tys. zmarłych zamieszkiwało Europę (Tabela 2). Najwyższą liczbę zgonów z powodu PBL w 2019 r. odnotowano w Indiach (6,2 tys.), USA (5,9 tys.), Chinach (4,7 tys.) i Niemczech (2,4 tys.).

Standaryzowane wiekiem wskaźniki umieralności (ASDR, *age-standardized death rate*) na PBL na świecie wynosiły 1,28 na 100 tys. osób w 2019 r. oraz 0,90–1,18 na 100 tys. w różnych częściach Europy. W porównaniu z 1990 r., ogólna światowa umieralność z powodu PBL wzrosła. Jedynie w Europie Zachodniej doszło do zmniejszenia ASDR (Tabela 2), co może być związane z wprowadzeniem do obrotu nowych leków przeciwbiałaczkowych i poprawą opieki zdrowotnej w tym regionie w ostatnich latach. Najwyższe ASDR w 2019 r. odnotowano dla Kataru (3,87 na 100 tys.), Szeszeli (2,53 na 100 tys.) i Lesoto (1,79 na 100 tys.) [4].

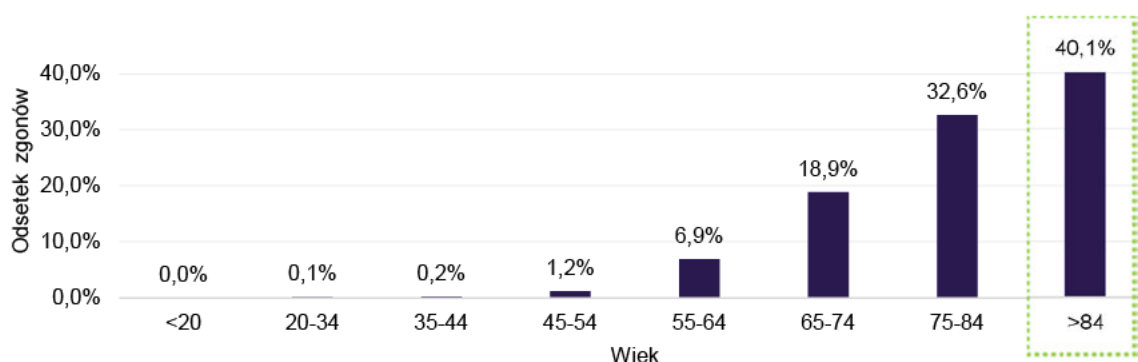
Analiza danych z rejestru SEER wskazuje, że w USA na 2022 r. prognozowano ponad 4,4 tys. zgonów z powodu PBL, natomiast roczny ASDR podstawie danych z lat 2016–2020 oszacowano na 1,1 na 100 tys. osób. Ryzyko zgonu jest najwyższe w grupie wiekowej 85 lat i więcej, z medianą wieku w momencie zgonu wynoszącą 82 lata (Wykres 2) [9].

**Tabela 2.**  
Nowe przypadki i standaryzowane wiekiem wskaźniki umieralności na PBL w Europie i na świecie na podstawie danych GBD [4]

Region geograficzny	Zgony x 10 <sup>2</sup> [95% UI]		ASDR na 100 tys. [95% UI]	
	1990 r.	2019 r.	1990 r.	2019 r.
Świat ogółem	215,48 [198,11; 230,27]	446,13 [403,93; 500,74]	1,09 [1,00; 1,14]	1,28 [1,16; 1,48]
Europa Centralna	10,42 [9,46; 12,72]	26,43 [22,34; 31,60]	0,72 [0,66; 0,88]	1,18 [1,00; 1,42]
Europa Wschodnia	22,15 [18,18; 25,83]	31,47 [27,70; 35,34]	0,79 [0,65; 0,92]	0,90 [0,79; 1,01]
Europa Zachodnia	63,00 [57,08; 66,86]	100,43 [86,91; 119,83]	1,06 [0,96; 1,12]	0,93 [0,82; 1,12]

ASIR – standaryzowany wiekiem wskaźnik zapadalności (*age-standardized incidence ratio*); UI – przedział niepewności (*uncertainty interval*)

**Wykres 2.**  
Wiek pacjentów w momencie zgonu z powodu PBL na podstawie danych SEER [9]



## 2.2.2. Dane polskie

### CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia w 2014 r. w Polsce udzielono świadczeń zdrowotnych 14,7 tys. osobom z postawionym rozpoznaniem PBL. Wskaźnik chorobowości PBL w 2014 r. wynosił 38,28 na 100 tys. Najwyższe wskaźniki chorobowości odnotowano w województwie podlaskim (46,73 na 100 tys.) oraz opolskim (46,73 na 100 tys.), natomiast najniższe – w lubuskim (23,53 na 100 tys.) i pomorskim (25,90 na 100 tys.). Spośród osób z postawionym rozpoznaniem PBL, 55% stanowili mężczyźni, a mediana wieku pacjentów wynosiła 68 lat u mężczyzn i 69 lat u kobiet (zakres: 20–101 lat) [3].

### ZAPADALNOŚĆ

Według danych NFZ, w 2014 r. rozpoznano 3,3 tys. nowych przypadków PBL, a wskaźnik zapadalności w Polsce wynosił 8,65 na 100 tys. Najwyższe wskaźniki zareportowano dla województwa łódzkiego (29,20 na 100 tys.), a najniższe – dla województwa lubuskiego (4,22 na 100 tys.). Powyższe wartości wydają się być jednak mocno zawyżone, gdyż zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2014 r. rozpoznano jedynie 1,5 tys. nowych przypadków PBL/SLL, a wskaźnik zapadalności



wynosił 3,93 na 100 tys. Powodem rozbieżności pomiędzy wskaźnikami NFZ a KRN mogą być różnice w metodzie raportowania danych. W szczególności wątpliwe wydają się być wskaźniki zapadalności dla województwa łódzkiego, które były od 2 do 7 razy wyższe w porównaniu z innymi województwami, pomimo porównywalnego wieku pacjentów w momencie rozpoznania oraz wskaźników umieralności z powodu PBL [3].

Nowsze dane pochodzące z bazy GBD wskazują, iż w 2019 r. Polska plasowała się na 9. miejscu pod względem liczby nowych zachorowań na PBL na świecie (2 751 osób) oraz ASIR wynoszącym 3,93 na 100 tys. (Tabela 3). W rankingu ogólnosiwiatowym, dla Polski odnotowano najwyższy roczny procentowy wzrost ASIR w porównaniu z pozostałymi krajami (7,48%) [4].

**Tabela 3.**  
Zapadalność na PBL w Polsce w 2019 r. [4]

Region geograficzny	Zapadalność w 2019 r.		
	Nowe przypadki x 10 <sup>2</sup> [95% UI]	ASIR na 100 tys. [95% UI]	EPAC w % [95% CI]
Polska	27,51 [21,59; 39,04]	3,93 [3,07; 5,59]	7,48 [6,25; 8,74]

ASIR – standaryzowany wiekiem wskaźnik zapadalności (*age-standardized incidence ratio*); CI – przedział ufności (*confidence interval*) EPAC – szacowana roczna zmiana procentowa (*estimated annual percentage change*) UI – przedział niepewności (*uncertainty interval*)

## UMIERALNOŚĆ

Zgodnie z danymi GBD, w 2019 r. w Polsce zmarło 1 145 osób z powodu PBL, a ASDR wynosił 1,57 na 100 tys. (Tabela 4). W rankingu ogólnosiwiatowym, Polska plasowała się na 2. miejscu krajów z najwyższym szacowanym rocznym przyrostem ADSR (5,28%), zaraz po Jamajce [4].

**Tabela 4.**  
Umieralność na PBL w Polsce w 2019 r. [4]

Region geograficzny	Umieralność w 2019 r.		
	Zgony x 10 <sup>2</sup> [95% UI]	ASDR na 100 tys. [95% UI]	EPAC w % [95% CI]
Polska	11,45 [9,01; 15,54]	1,57 [1,23; 2,14]	5,28 [4,15; 6,43]

ASDR – standaryzowany wiekiem wskaźnik umieralności (*age-standardized death ratio*); CI – przedział ufności (*confidence interval*) EPAC – szacowana roczna zmiana procentowa (*estimated annual percentage change*) UI – przedział niepewności (*uncertainty interval*)

### 2.2.3. Liczebność populacji docelowej

████████████████████ Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej zawarto w Analizie wpływu na budżet, będącej częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Brukinsa® [17].

## 2.3. Etiopatogeneza

### ETIOLOGIA

Szczegółowe przyczyny rozwoju PBL nie zostały dotychczas poznane. Wyższe ryzyko zachorowania na PBL występuje u osób płci męskiej, w podeszłym wieku i pochodzenia kaukaskiego oraz z rodzinnym występowaniem PBL i/lub chłoniaków nieziarnicznych [9]. Na chwilę obecną wydaje się, że większe znaczenie w rozwoju choroby mają nieznane polimorfizmy genetyczne, aniżeli potencjalne czynniki środowiskowe [18]. W pojedynczych badaniach opisywano częstsze występowanie PBL u rolników, robotników pracujących przy wyrobie gumy, osób narażonych na niektóre substancje chemiczne (benzen, rozpuszczalniki, insektycydy i herbicydy, *Agent Orange*) oraz chorujących na nawracające zapalenie płuc. Związek z rozwojem PBL nie został jednak jednoznacznie potwierdzony dla żadnego z powyższych czynników [18–22].

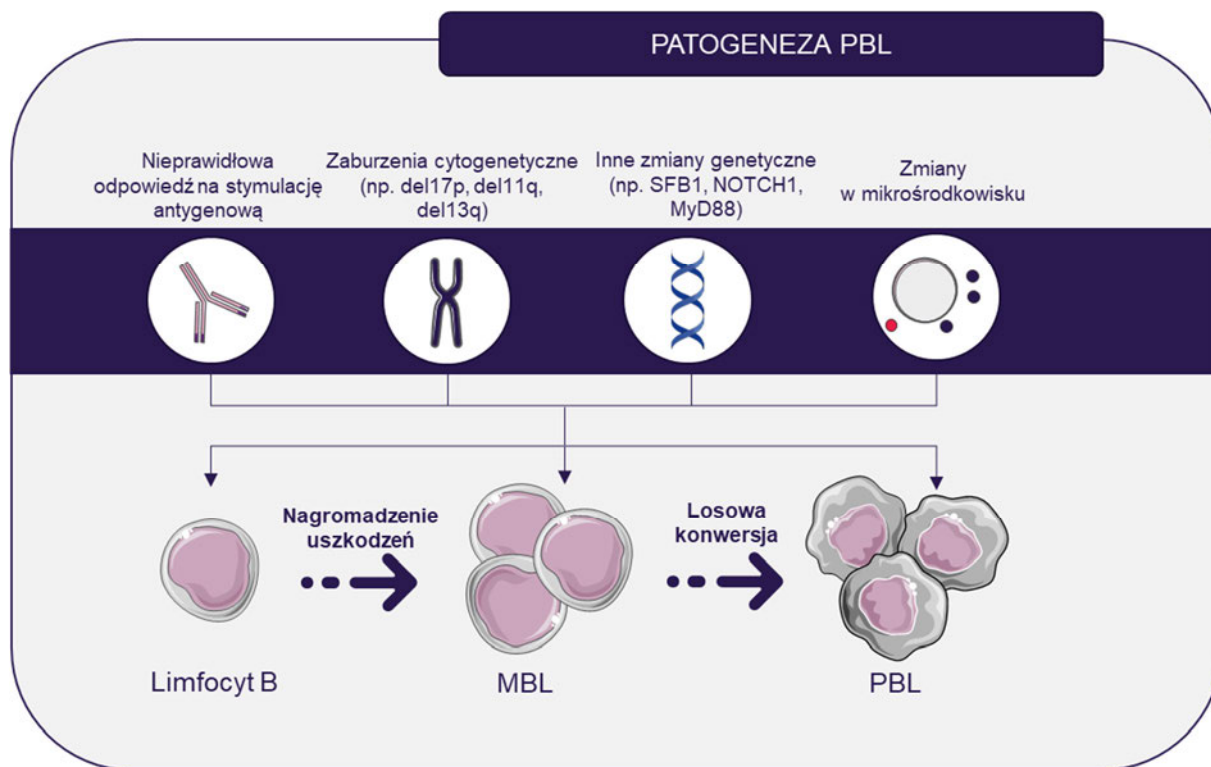
### PATOGENEZA

Patogeneza PBL jest złożonym procesem, który nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. W uproszczonym modelu rozwoju PBL można wyróżnić dwa kluczowe stadia. W pierwszym etapie patogenezy PBL dochodzi do nagromadzenia zmian genetycznych w obrębie limfocytów B, prowadzących do powstania stanu przednowotworowego, tj. monoklonalnej limfocytozy (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*). MBL jest bezobjawowym zaburzeniem proliferacyjnym, w którym stwierdza się obecność  $<5 \times 10^9/l$  limfocytów B we krwi obwodowej i które występuje u około 5–10% osób w wieku powyżej 60 lat. Zaburzenie to wynika z kombinacji wielu czynników, w tym nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację antygenową, uszkodzeń genów i chromosomów oraz zmian w mikrośrodowisku komórek. Uważa się, że przejście z MBL do PBL jest wynikiem pojedynczego patologicznego zdarzenia, aniżeli dalszej kumulacji uszkodzeń (Rysunek 3) [1].

Charakterystyczną cechą zmienionych nowotworowo limfocytów B jest ich nadmierna proliferacja oraz upośledzenie procesu programowanej śmierci komórek (apoptozy). Poznane mechanizmy osłabienia apoptozy obejmują m.in. nadekspresję białek z rodziny BCL2 (*B-cell leukemia/lymphoma 2*) oraz cząsteczek hamujących Fas. Z kolei nadmierna proliferacja komórek B może być wywołana mutacjami genetycznymi, interakcjami między środowiskiem guza i/lub antygenami oraz nadmierną sygnalizacją receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*). Receptor ten w warunkach fizjologicznych jest zaangażowany w procesy wzrostu, różnicowania, przeżycia, adhezji i migracji komórek, natomiast jego stała aktywacja w komórkach nowotworowych prowadzi do ich niekontrolowanego wzrostu i przeżycia. Wśród najlepiej poznanych mutacji i zaburzeń cytogenetycznych związanych z upośledzeniem apoptozy i nadmierną proliferacją w PBL, a także niekorzystnym przebiegiem klinicznym i opornością na chemioterapię wymienia się delecje w obrębie chromosomów 11, 13 i 17 (del13q, del11q, del17p) oraz mutacje w genach TP53, ATM, NOTCH1, SF3B1. Poznanie roli, jaką zaburzenia apoptozy oraz sygnalizacja BCR odgrywają w patogenezie PBL, przyczyniło się do opracowania nowych terapii

celowanych w postaci antagonistów BCL2 (np. wenetoklaks) i inhibitorów BCR (I generacja: ibrutinib; II generacja: zanubrutynib, akalabrutynib) [1].

Rysunek 3.  
Uproszczony schemat patogenezy PBL



## 2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie

### OBRAZ KLINICZNY

Zwykle początek choroby jest bezobjawowy, a podejrzenie PBL opiera się o wynik badania morfologicznego krwi, wskazującego na bezwzględną limfocytozę. Jedynie u 5–10% pacjentów stwierdza się występowanie objawów typowych dla chłoniaków B, takich jak:

- nieintencjonalna utrata masy ciała o  $\geq 10\%$  w ciągu ostatnich 6 mies.,
- gorączka  $>38^{\circ}\text{C}$  utrzymująca się przez co najmniej 2 tyg. przy braku infekcji,
- silne nocne poty przy braku infekcji
- skrajne zmęczenie i osłabienie (np. stan sprawności ogólnej ECOG  $\geq 2$ ) [8, 18].

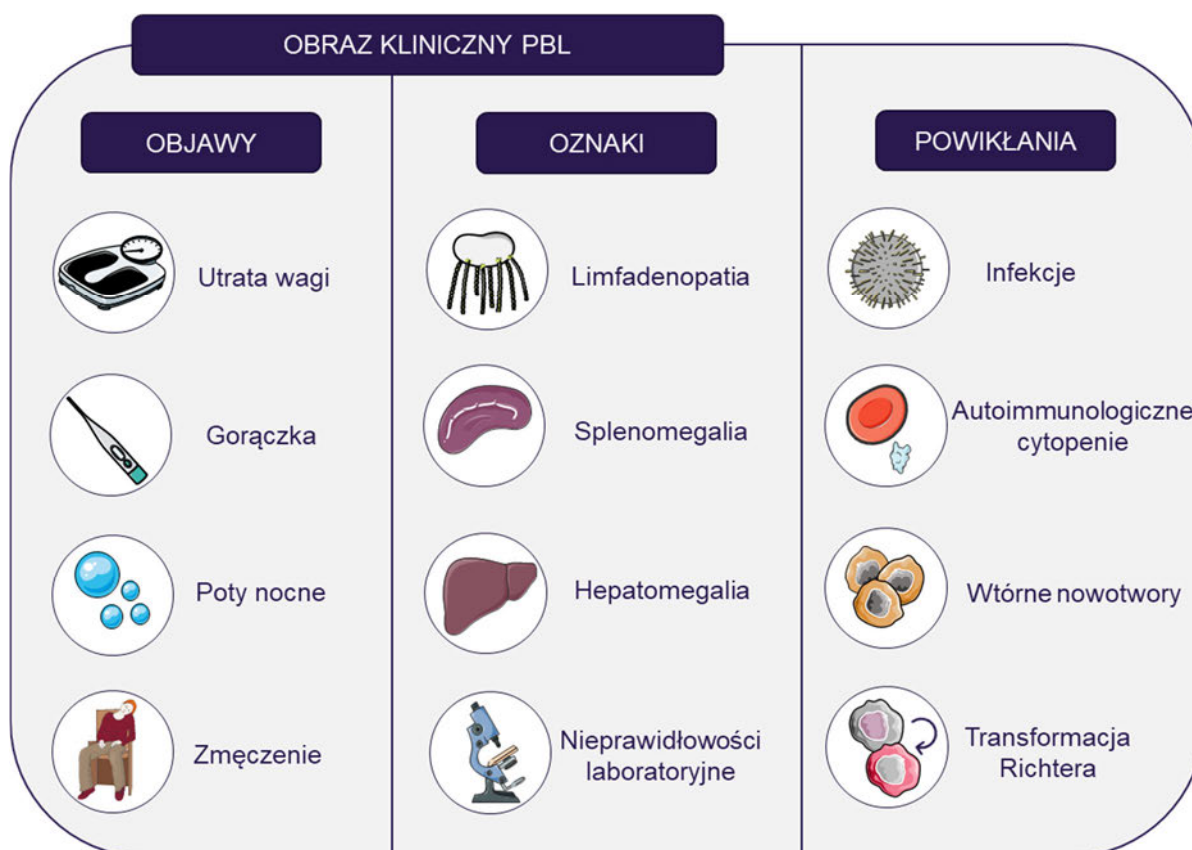
W badaniu fizykalnym u ok. 50–90% chorych obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia), które może mieć charakter uogólniony lub zlokalizowany. Najczęściej zajęte przez chorobę są węzły chłonne szyjne, nadobojczykowe i pachowe. W przebiegu PBL często występuje również splenomegalia (25–55%) oraz hepatomegalia (15–25%). Powiększenia narządowe mają zwykle charakter twardych i bezbolesnych zmian, niewrażliwych na dotyk. Nowotwór może również

naciekać na inne organy, przy czym jego obecność w tych obszarach nie ma zazwyczaj istotnego znaczenia klinicznego i prognostycznego. Naciek komórek na tkanki nielimfatyczne najczęściej uwidacznia się na skórze (5%), w szczególności twarzy, w postaci plamek, grudek, guzków, owrzodzeń lub pęcherzy [18].

W badaniach laboratoryjnych u pacjentów z PBL, poza limfocytozą, często stwierdza się również cytopenie (neutropenia, anemia, trombocytopenia), hipogammaglobulinemię, podwyższone w osoczu stężenia dehydrogenazy mleczanowej, beta-2-mikroglobuliny, enzymów wątrobowych (aminotransferaza asparaginowa i alaninowa) i kwasu moczowego [18].

W bardziej zaawansowanych stadiach choroby może dochodzić do rozwoju autoimmunologicznych cytopenii, tj. autoimmunologicznej anemii hemolitycznej, agranulocytozy, immunologicznej trombocytopenii oraz wybiórczej aplazji czerwonych krwinek [18]. Ze względu na uszkodzenie układu immunologicznego, najczęstszym powikłaniem u pacjentów z PBL są infekcje, stanowiące bezpośrednią przyczynę zgonu u ponad połowy chorych. Ryzyko zagrażającego życiu zakażenia zwiększa się wraz z wiekiem, liczbą istotnych klinicznie chorób współistniejących oraz kolejnymi liniami leczenia [1]. U pacjentów z PBL może również dochodzić do transformacji nowotworowej do bardziej agresywnego typu histologicznego (transformacja Richtera) oraz rozwoju nowotworów wtórnych [1, 23].

**Rysunek 4.**  
Podsumowanie obrazu klinicznego w PBL



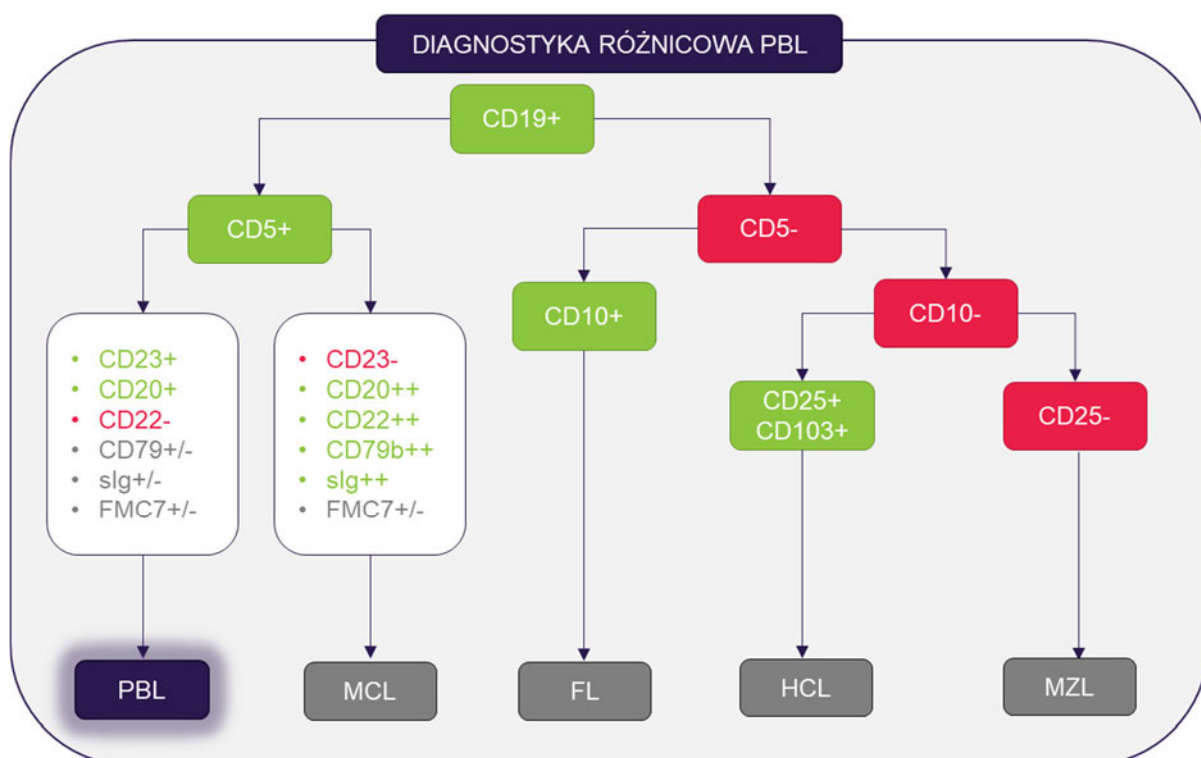
## ROZPOZNANIE

Diagnoza PBL wymaga wykonania morfologii i rozmazu krwi obwodowej oraz immunofenotypizacji limfocytów B w cytometrii przepływowej (Rozdz. 2.1, Rysunek 2) [1].

Rozpoznanie stawiane jest w oparciu o obecność utrzymującej się przez co najmniej 3 mies. monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej ( $\geq 5,0 \times 10^9/l$ ) we krwi obwodowej. W rozmazie zmienione nowotworowo limfocyty B są małe i dojrzałe, ze skąpą obwódką cytoplazmy i gęstym, grudkowatym jądrem, bez widocznych jąderek. Mogą one występować w mieszaninie innych, atypowych limfocytów lub prolimfocytów, jednak ich łączny odsetek nie może przekroczyć 55% wszystkich limfocytów we krwi obwodowej. Z kolei w badaniu immunofenotypowym do rozpoznania PBL konieczne jest wykazanie koekspresji antygenów: CD5, CD19, CD20 oraz CD23, ograniczenie ekspresji lekkiego łańcucha immunoglobulin do  $\kappa$  lub  $\lambda$  oraz niska ekspresja powierzchniowej immunoglobuliny (slg, *surface immunoglobulin*) [8, 18, 24].

Diagnostyka różnicowa obejmuje wykluczenie zakażeń przebiegających z limfocytozą, stanów przednowotworowych (monoklonalna limfocytoza B-komórkowa) oraz innych nowotworów B-komórkowych, w oparciu o ich wzorzec molekularny (Rysunek 5) [8].

Rysunek 5.  
Diagnostyka różnicowa nowotworów B-komórkowych [8]



FL – chłoniak grudkowy (*follicular lymphoma*); HCL – białaczka włochatokomórkowa (*hairy cell leukemia*); MCL – chłoniak z komórek płaszczka (*mantle cell lymphoma*); MZL – chłoniak ze strefy brzeżnej (*marginal zone lymphoma*)

## BADANIA DODATKOWE

Badania dodatkowe są zwykle przeprowadzone w celu oceny stanu pacjentów z PBL. Należą do nich m.in. badania fizykalne (ocena węzłów chłonnych, wątroby i śledziony) oraz laboratoryjne (badania czynnościowe wątroby i nerek, stężenia immunoglobulin, bezpośredni test antyglobulinowy, testy wykrywające zakażenia HBV, HCV i HIV). W przypadku pacjentów objawowych zaleca się również wykonanie badań obrazowych jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej (ultrasonografia, tomografia, pozytronowa tomografia emisyjna), celem oceny stopnia naciekania nowotworu na inne narządy i/lub wykluczenia transformacji Richtera. W przypadku występowania cytopenii o nieustalonej przyczynie należy wykonać również biopsję szpiku kostnego. Wyjściowa biopsja szpiku może być przydatna dla późniejszej ewaluacji efektywności zastosowanego leczenia [8].

Do oceny wyboru najlepszej metody terapeutycznej, poza określeniem stanu zaawansowania klinicznego oraz stanu pacjentów, tj. stanu sprawności ogólnej (np. za pomocą skal WHO lub ECOG – *European Cumulative Oncology Group*), obciążenia chorobami współistniejącymi (np. skala CIRS – *Cumulative Illness Rating Scale*) oraz ryzyka występowania zakażeń, rekomendowane jest przeprowadzenie pogłębionej oceny genetycznych i serologicznych czynników prognostycznych. Należą do nich badania przeprowadzone metodami biologii molekularnej i/lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) dla wykrycia del17p i mutacji genu TP53, oznaczenia statusu mutacyjnego części zmiennej genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV, *immunoglobulin heavy chain variable*) oraz stężenia beta-2-mikroglobuliny oraz dehydrogenazy mleczanowej [8, 24].

## OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO

Ocena stopnia zaawansowania jest najważniejszym kryterium, decydującym o rozpoczęciu leczenia. W praktyce klinicznej w PBL wykorzystywane są powszechnie dwie skale: Rai oraz Binet. Obydwie opierają się na wynikach badania morfologicznego krwi oraz badania fizykalnego [1, 8].

Skala Rai składa się z pięciu stopni (0–IV), według której niższe wartości oznaczają korzystniejsze stadium zaawansowania, a tym samym lepsze rokowanie i dłuższy czas przeżycia. Niektórzy klinicyści używają również zmodyfikowanej skali Rai, według której poszczególne wartości ze skali 0–IV kategoryzowane są w ramach trzech poziomów ryzyka (niskie, pośrednie, wysokie) (Tabela 5) [1, 8].

Skala Binet jest trójstopniowa (A-C), a przyjmowane przez nią wartości zależą od liczby regionów zajętych naciekami limfocytarnymi (głowa i szyja, pacha, pachwina, śledziona, wątroba) [1, 8].

Tabela 5.  
Skale oceny stopnia zaawansowania PBL [1, 8, 24]

Skala	Stopień zaawansowania	Charakterystyka
<b>Skala oryginalna</b>		
Rai	0	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l
	I	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i limfadenopatia
	II	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i spleno-, i/lub hepatomegalia
	III	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i hemoglobina <11 g/dl
	IV	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i małopłytkowość >100 g/l
<b>Skala zmodyfikowana</b>		
Rai	Niskie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l
	Pośrednie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia
	Wysokie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i hemoglobina <11 g/dl, i/lub małopłytkowość (<100 g/l)
Binet	A	Zajęcie do 2 obszarów tkanki chłonnej
	B	Zajęcie więcej niż 2 obszarów tkanki chłonnej
	C	Hemoglobina <10 g/dl i/lub małopłytkowość <100 g/l

Kolorem zielonym oznaczono najniższy stopień zaawansowania klinicznego, natomiast czerwonym – najwyższy.

## 2.5. Rokowanie

### OGÓLNE ROKOWANIE

PBL należy do grona schorzeń przewlekłych i nieuleczalnych, o różnorodnym przebiegu klinicznym. U 30% pacjentów PBL przybiera postać łagodną, niewymagającą leczenia, z czasem przeżycia od momentu rozpoznania wynoszącym 10–20 lat. U kolejnych 30% choroba ma początkowo łagodny przebieg, jednak po pewnym czasie dochodzi do progresji choroby i zgonu w ciągu 5–10 lat od diagnozy. W ostatniej grupie pacjentów, choroba od początku cechuje się dużą agresywnością i kończy się śmiercią do 3 lat [25, 26].

Zgodnie z amerykańskimi danymi SEER z lat 2012–2018, prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia chorego z PBL oszacowano 87,9% [9]. Z kolei polskie dane NFZ wskazują, że mediana przeżycia całkowitego u chorych na PBL w Polsce w latach 2009–2014 wynosiła ponad 60 mies., jednak odsetki przeżyć 3-letnich i 5-letnich były niższe od amerykańskich (odpowiednio 77,8% oraz 64,8%) [3].

Należy podkreślić, iż rokowanie w PBL uzależnione jest od szeregu różnych czynników, które można podzielić na związane z pacjentem, chorobą oraz zastosowanym leczeniem (Rysunek 6). Do chwili obecnej opracowano kilka modeli prognostycznych dla CLL jak np. CLL1-PM (CLL1 prognostic model) oraz CLL-IPI (CLL international prognostic index) (Tabela 6) [27]. Wybrane czynniki prognostyczne omówiono poniżej.

Rysunek 6.  
Niekorzystne czynniki prognostyczne w PBL

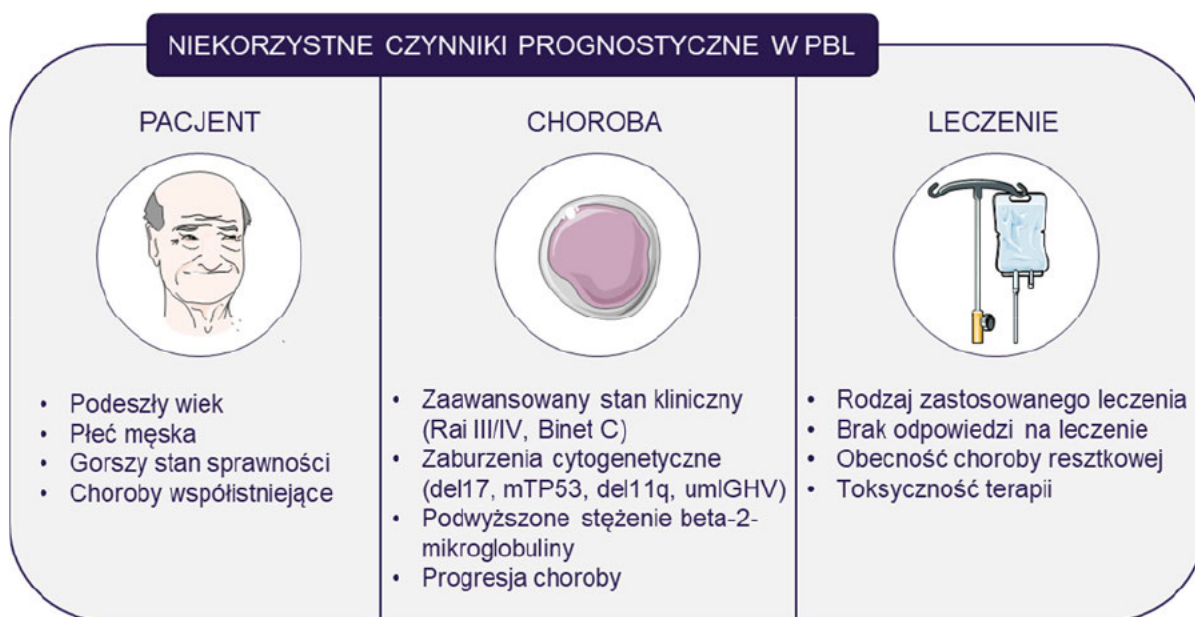


Tabela 6.  
Porównanie wybranych modeli prognostycznych dla rokowania w PBL [27]

Model prognostyczny	Zmienne w modelu (punkty)	Ryzyko (punkty)	Mediana przeżycia
CLL1-PM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Del17p (3,5)</li> <li>• Niezmutowany IGHV (2,5)</li> <li>• Del11q (2,5)</li> <li>• Stężenie beta-2-m kroglobuliny &gt;3,5 mg/l (2,5)</li> <li>• Czas podwajania limfocytów &lt;12 mies. (1,5)</li> <li>• Wiek &gt;60 lat (1,5)</li> </ul>	Bardzo niskie (0–1,5)	Nie osiągnięta
		Niskie (2–4)	64 mies.
		Wysokie (4,5–6)	41 mies.
		Bardzo wysokie (7–14)	28 mies.
CLL-IPI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Del17p lub mutacja TP53 (4)</li> <li>• Stężenie beta-2-m kroglobuliny &gt;3,5 mg/l (2)</li> <li>• Niezmutowany IGHV (2)</li> <li>• Pośrednie lub wysokie ryzyko w skali Rai/Binet (1)</li> <li>• Wiek &gt;65 lat (1)</li> </ul>	Niskie (0–1)	Nie osiągnięta
		Pośrednie (2–3)	104 mies.
		Wysokie (4–6)	63 mies.
		Bardzo wysokie (7–10)	31 mies.

## WYBRANE CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE

### **Podeszły wiek**

W dotychczasowych analizach wykazano, że wiek pacjenta jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia pacjentów [5]. Zgodnie z polskimi (NFZ) i światowymi danymi (SEER), odsetki pacjentów z 3-letnim i 5-letnim przeżyciem maleją w kolejnych grupach wiekowych (Tabela 7) [3, 28]. Wspomniane różnice w przeżyciu mogą wynikać nie tylko z większego prawdopodobieństwa zgonu u osób starszych, co jest spójne z trendem obserwowanym w populacji ogólnej, ale również z nagromadzenia innych niekorzystnych czynników prognostycznych, wpływających na przebieg PBL u osób starszych. Przykładowo, niekorzystne rokowanie u chorych w zaawansowanym wieku może być częściowo wyjaśnione przez ich gorszą sprawność ogólną oraz



współistnienie wielochorobowości, które mogą uniemożliwiać starszym pacjentom podjęcie leczenia z wykorzystaniem agresywnych schematów terapeutycznych, jak FCR [29]. Warto również zauważyć, iż odsetki przeżyć polskich pacjentów są znacznie niższe w porównaniu z amerykańskimi (65% vs 91% u pacjentów w wieku 65–74 lata), co może wskazywać na niewystarczającą opiekę nad pacjentami PBL w Polsce, np. w zakresie dostępu do nowoczesnych terapii o wysokiej skuteczności i niższej toksyczności niż standardowe schematy chemioimmunoterapii [3, 28].

Tabela 7.  
Odsetki przeżyć u pacjentów z PBL według wieku wg danych NFZ i SEER [3, 28]

Odsetki przeżyć				
NFZ (dane z lat 2009–2015)			SEER (dane z lat 2012–2018)	
Grupa wiekowa	3-letnie (zakres)	5-letnie (zakres)	Grupa wiekowa	5-letnie [95% CI]
18–44 lat	92 (90–94)	90 (87–92)	15–39	92,2 [86,2; 95,7]
45–54 lat	89 (87–92)	86 (83–89)	40–64	93,7 [92,8; 94,4]
55–64 lat	80 (77–82)	72 (69–75)		
65–74 lat	74 (71–77)	65 (61–68)	65–74	90,6 [89,3; 91,7]
75–84 lat	55 (52–59)	41 (37–46)	75+	77,3 [75,2; 79,3]
85+ lat	39 (30–50)	23 (13–9)		

### Choroby współistniejące

Jak wspomniano wcześniej, wraz z zaawansowanym wiekiem chorych wzrasta ryzyko wystąpienia chorób współistniejących, które stanowią przeciwwskazanie do zastosowania agresywnych schematów terapeutycznych, takich jak FCR. Jednocześnie, występowanie znaczącej klinicznie choroby współistniejącej może być związane z koniecznością stosowania innych leków, wykluczających możliwość stosowania terapii przeciwnowotworowej, ze względu na możliwe interakcje między lekami.

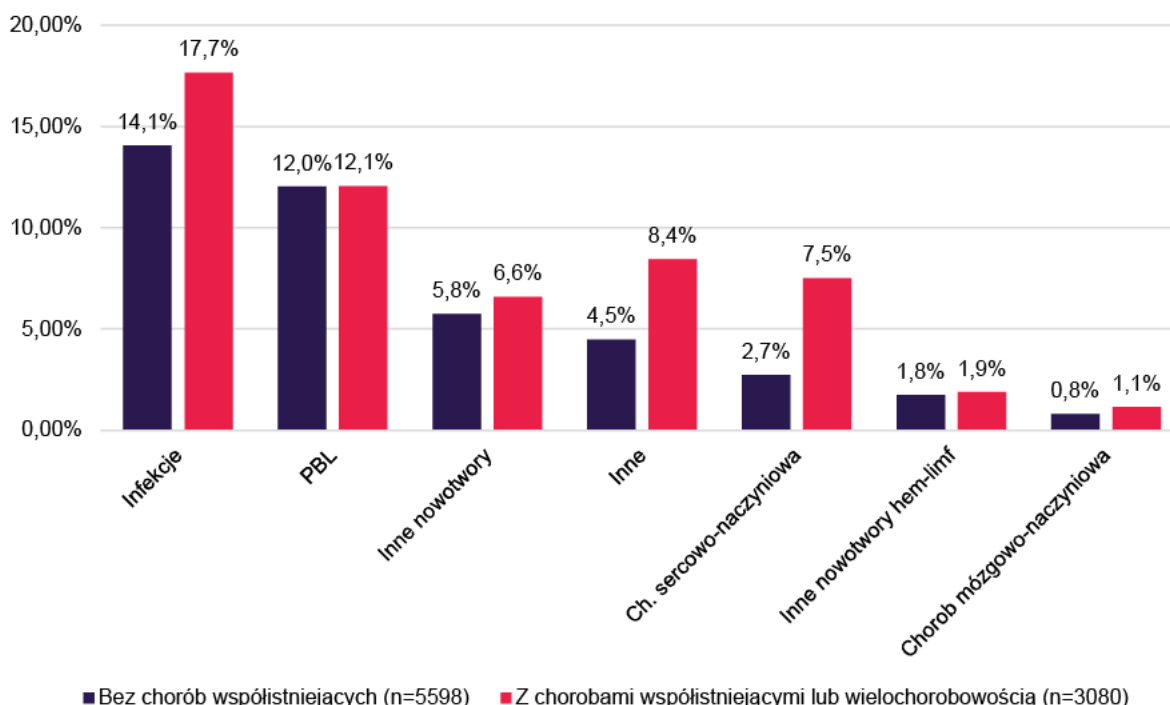
Do oceny obciążenia chorobami współistniejącymi powszechnie używana jest skala CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) [1]. Składa się ona z 16 domen, opisujących poszczególne układy anatomiczne i czynnościowe (np. serce, układ naczyniowy, przewód pokarmowy). W przypadku stwierdzenia zaburzeń lub schorzeń w obrębie tych układów przyznawane są punkty z zakresu 0–4. Najniższa wartość oznacza brak jakichkolwiek zaburzeń w danym narządzie, natomiast najwyższa punktacja przyznawana jest w przypadku ciężkiego upośledzenia danej funkcji, wymagającego natychmiastowego leczenia (Rozdz. A.1, Tabela 35). Maksymalnie można uzyskać 64 punkty, przy czym w przypadku PBL, uzyskanie więcej niż 6 punktów stanowi podstawę do wdrożenia leczenia o zredukowanej intensywności [30, 31].

W niedawno opublikowanym badaniu Rotbain 2020, obejmującym populację 9 tys. chorych z duńskiego rejestru dla PBL potwierdzono, że pacjenci z chorobami współistniejącymi cechują się krótszym przeżyciem w porównaniu do nieobciążonych dodatkowymi schorzeniami [6]. Istotnie wyższe ryzyko zgonu dotyczyło nie tylko śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, ale również bezpośrednio związanej

z PBL (38% vs 34%, RR [95% CI] = 1,08 [1,01; 1,14]<sup>1</sup>). Ryzyko zgonu z powodu PBL było szczególnie podwyższone u pacjentów z chorobami nerek (HR [95% CI] = 1,88 [1,49; 2,35]) i wątroby (HR = 1,49 [1,02; 2,10]), a także z chorobami psychicznymi (HR = 1,77 [1,39; 2,23]), ze względu na słabą adherencję do stosowania terapii przeciwbiałaczkowych. Najczęstszą przyczyną zgonów związanych z PBL w całej badanej grupie były infekcje, w drugiej kolejności natomiast – progresja choroby (Wykres 3). Na gorsze rokowanie pacjentów z chorobami współistniejącymi wpływ mógł mieć brak możliwości zastosowania leczenia, gdyż wyższy odsetek pacjentów obciążonych dodatkowymi schorzeniami nie otrzymał leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z osobami chorującymi jedynie na PBL (58% vs 44%) [6].

Jak wskazują dane z innych badań, pacjenci obciążeni chorobami współistniejącymi cechują się nie tylko gorszym przeżyciem całkowitym, ale również gorszą odpowiedzią na chemioterapię. Zgodnie z wynikami analizy przeprowadzonej dla 555 pacjentów z nowo rozpoznaną PBL, będących uczestnikami badań CLL4 oraz CLL5, obecność  $\geq 2$  schorzeń współistniejących w porównaniu z  $< 2$  była związana ze skróceniem mediany przeżycia całkowitego (71,7 versus 90,2 mies.,  $p < 0,001$ ), przeżycia wolnego od progresji (21,0 vs 31,5 mies.,  $p < 0,01$ ), jak również zmniejszeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ( $p < 0,05$ ) (Wykres 4). Powyższe dane potwierdzają, że chemioterapia nie stanowi optymalnej opcji terapeutycznej dla pacjentów z chorobami współistniejącymi [32].

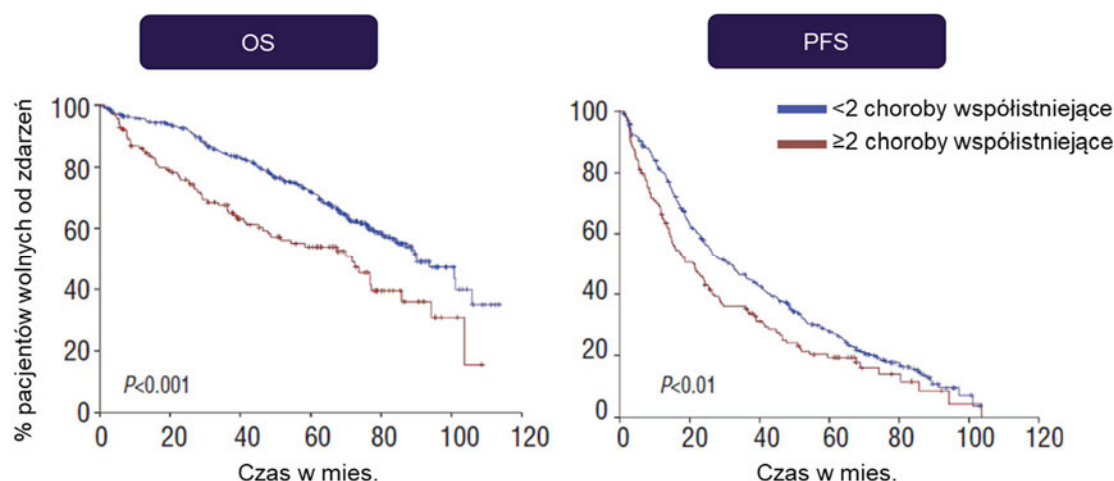
**Wykres 3.**  
Przyczyny zgonów u pacjentów z PBL w zależności od statusu chorób współistniejących [6]



<sup>1</sup> Obliczenia własne.

**Wykres 4.**

**Przeżycie całkowite i wolne od progresji w zależności od liczby chorób współistniejących [32]**



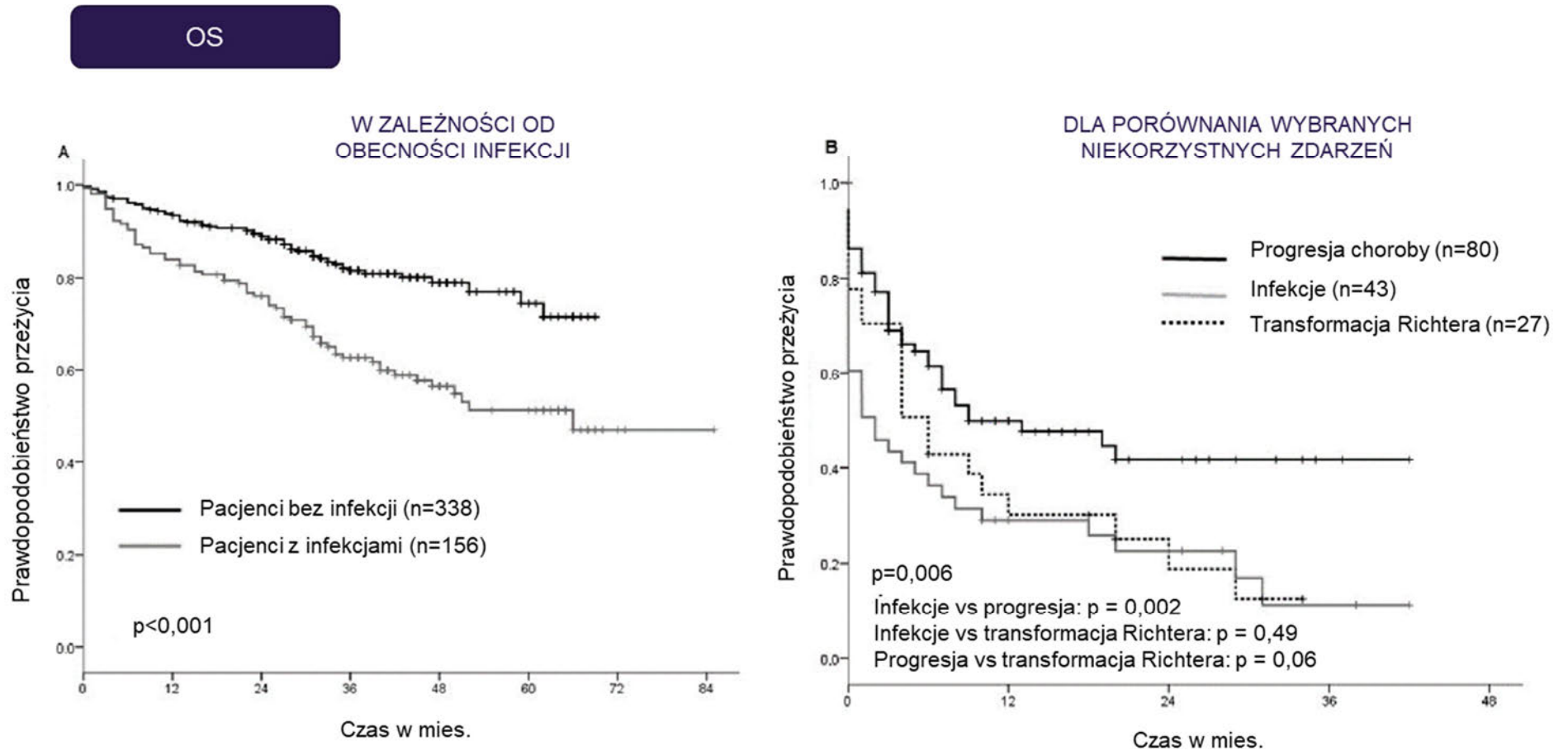
**Infekcje**

Infekcje są szczególnym rodzajem chorób współistniejących w PBL, które jednocześnie stanowią główne powikłanie samej choroby nowotworowej, jak i jej leczenia, a także jako jedna z głównych przyczyn zgonu w PBL są rozpatrywane jako niekorzystny czynnik rokowniczy. W badaniu Williams 2017, wskaźnik zapadalności (IR, *incidence rate*) na infekcje u pacjentów z noworozpoznaną PBL wynosił 8,5/100 osobołat dla zakażeń poważnych i 50,1/100 osobołat dla łagodnych. Wyższe ryzyko zakażeń odnotowano u pacjentów z bardziej zaawansowaną klinicznie PBL oraz dłuższym czasem od rozpoznania. Co istotne, ryzyko poważnych infekcji było wyższe w trakcie leczenia PBL w porównaniu z okresem nieotrzymywania terapii, a co więcej, rodzaj zastosowanego leczenia również miał znaczenie w oszacowywaniu wartości wskaźników ryzyka. W porównaniu z brakiem leczenia, wskaźniki zapadalności były blisko 3,5-krotnie wyższe w przypadku terapii z wykorzystaniem analogów puryn lub alemtuzumabu (IRR [95% CI]<sup>2</sup> = 3,31 [1,98; 5,54]), ponad 3-krotnie wyższe dla chemioterapii bez analogów puryn (IRR [95% CI] = 3,14 [1,74; 5,66]) oraz 2,5-krotnie wyższe dla innych terapii, w tym przeciwciał anti-CD20, inhibitorów BCR oraz leków immunomodulujących [33].

Jak wspomniano wcześniej, rozwój infekcji sprzyja skróceniu przeżycia chorych na PBL [6]. W analizie przeprowadzonej przez Mauro i wsp. z 2021 r. wykazano, że pacjenci leczeni ibrutynibem, u których wystąpiło zapalenie płuc lub ciężka infekcja cechowali się istotnie statystycznie wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu z pacjentami wolnymi od zakażeń (36-mies. OS: 82% vs 63%, p<0,0001). Co istotne, rozwój infekcji równie niekorzystnie wpływał na przeżycie chorych jak transformacja do agresywnego typu nowotworu (transformacja Richtera) oraz skracał przeżycie bardziej niż progresja PBL (Wykres 5). Infekcje były również powodem zaprzestania leczenia u 9% chorych [7].

<sup>2</sup> Iloraz wskaźników zapadalności (*incidence rate ratio*). Wyniki dla modelu z dostosowaniem do wieku i płci.

Wykres 5.  
Przeżycie całkowite w zależności od infekcji u pacjentów leczonych schematami opartymi o ibrutinib [7]



## Oporność/nawrót

Jednym z najważniejszych czynników determinujących przeżycie chorych jest odpowiedź na zastosowane leczenie oraz czas jej trwania, a liczba uprzednich linii leczenia oraz czas od wdrożenia terapii ostatniej linii stanowią uznane czynniki prognostyczne [34]. W badaniu CLL8, obejmującym ponad 900 pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL i porównującym skuteczność chemioterapii i chemioimmunoterapii (schematy FC i FCR), mediana przeżycia całkowitego była skorelowana z czasem trwania remisji i była istotnie dłuższa dla remisji powyżej 24 mies. w porównaniu z remisjami trwającymi poniżej 12 mies. (mediana OS: 13,1 vs 44,6 mies.) [111].

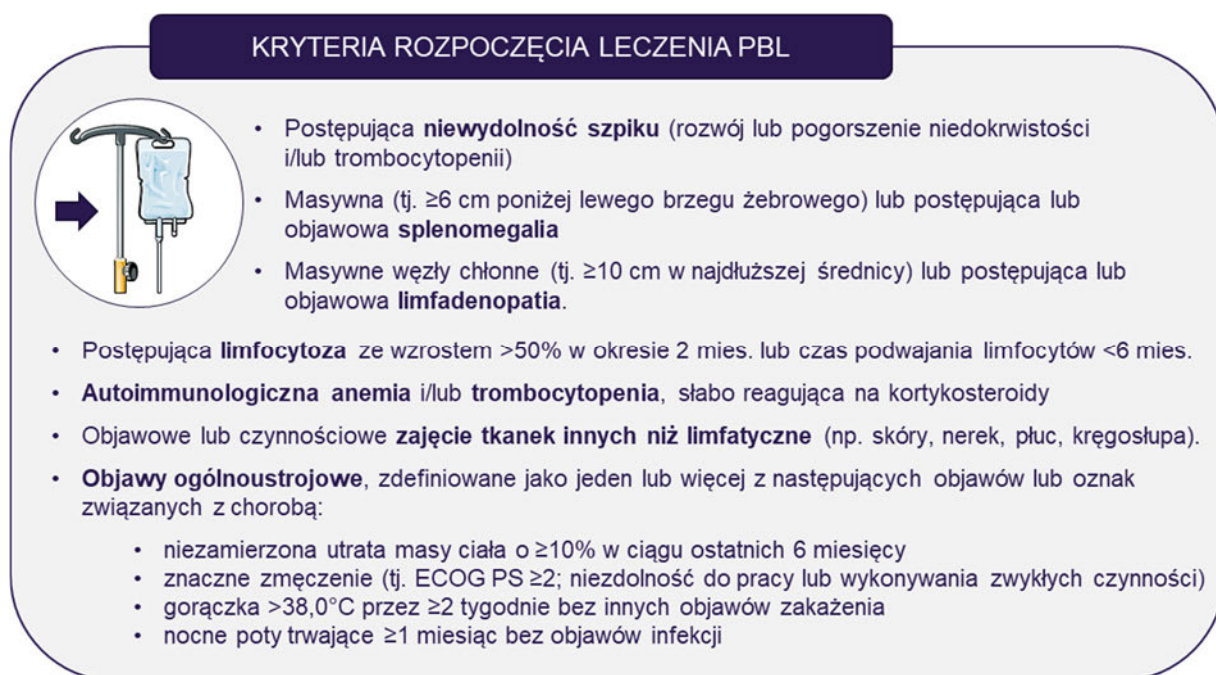
Trwający postęp w opracowywaniu nowych terapii celowanych przyniósł znaczną poprawę rokowania pacjentów, u których doszło do rozwoju oporności na chemioimmunoterapię lub nawrotu choroby. Niemniej jednak żadna z dotychczas dopuszczonych do obrotu terapii celowanych (wenetoklaks, ibrutynib, akalabrutynib, idelalizyb i in.) nie pozwala na całkowite wyleczenie, a jedynie znacząco wydłuża czas do progresji choroby i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia [35]. Dobór odpowiedniej metody terapeutycznej u pacjentów przeleczonych jest o tyle trudny, iż wraz z upływem czasu, w zmienionych nowotworowo komórkach, dochodzi do nagromadzenia niekorzystnych mutacji genetycznych, które utrudniają prowadzenie skutecznego leczenia z wykorzystaniem standardowych, niecelowanych terapii, co nie pozostaje bez wpływu na rokowanie [7]. Dotychczasowe wysiłki klinicystów skupione są na dążeniu do optymalizacji leczenia poprzez jej indywidualizację, czego konsekwencją jest konieczność zwiększenia dostępu do wielu różnych terapii celowanych, których kolejność stosowania będzie można dostosować do charakterystyki pojedynczego pacjenta [36].

## 2.6. Leczenie

### 2.6.1. Postępowanie terapeutyczne

Postępowanie terapeutyczne w PBL uzależnione jest od stopnia zaawansowania klinicznego choroby oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Zgodnie z kryteriami iwCLL, u pacjentów ze stabilną i bezobjawową chorobą, niezależnie od statusu wcześniejszego leczenia, nie stosuje się żadnych interwencji terapeutycznych, a jedynie obserwację chorego (strategia *watch and wait*). Podstawą do rozpoczęcia leczenia w PBL zarówno w pierwszej jak i kolejnych liniach jest m.in. wystąpienie objawów chorobowych (*active disease*), stwierdzenie postępującej niewydolności szpiku kostnego, masywne powiększenie narządów układu limfatycznego (Rysunek 7) [2]. W leczeniu przyczynowym PBL zastosowanie ma przede wszystkim leczenie farmakologiczne (chemioterapia, immunoterapia, terapie celowane), rzadziej przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) [37]. Ponadto u pacjentów stosuje się leczenie objawowe, które może obejmować stosowanie kortykosterydów, splenektomię, radioterapię, profilaktykę przeciwniekcyjną oraz leczenie powikłań [38].

Rysunek 7.  
Kryteria rozpoczęcia leczenia PBL wg iwCLL [2]



Do rozpoczęcia leczenia wystarczy obecność  $\geq 1$  z ww. kryteriów.

## LECZENIE PRZYCZYNOWE

### **Chemioterapia / chemioimmunoterapia**

Do niedawna standardem w leczeniu PBL, zarówno nowo rozpoznanej, jak i odpornej/nawrotowej były schematy chemioterapii oparte o analogi puryn (np. fludarabina, kladrybina, pentostatyna), leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) lub leki łączące właściwości chemiczne obydwu powyższych grup (np. bendamustyna), stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Wraz z rozwojem terapii celowanych na przestrzeni ostatnich lat, metody te straciły na znaczeniu, czego powodem jest duża toksyczność, wynikająca z mechanizmu działania, który uszkadza nie tylko zmienione nowotworowo, ale również komórki zdrowe. Obecnie podawanie chemioterapii u większości chorych ograniczone jest do schematów skojarzonych z immunoterapią (chemioimmunoterapia), tj. przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20. Zaletą powyższych schematów jest ograniczony czas ich podawania (kilka cykli w odstępach kilkutygodniowych), wadą natomiast ograniczona skuteczność, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami cytogenetycznymi (np. del17p, mTP53, niezmutowany status IGHV). Dodatkowo agresywniejsze schematy (np. FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) często powodują ogólnoustrojowe działania niepożądane, co uniemożliwia ich zastosowanie u pacjentów w podeszłym wieku i/lub z chorobami współistniejącymi [1, 8, 39].

## **Immunoterapia**

Mechanizm działania immunoterapii polega na aktywacji mechanizmów naturalnej odpowiedzi immunologicznej organizmu w celu eliminacji komórek nowotworowych. Obecnie w ramach immunoterapii PBL wykorzystane są przede wszystkim przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab), rzadziej anty-CD52 (alemtuzumab), ze względu na brak dowodów wpływu tych przeciwciał na wydłużenie przeżycia chorych. Mimo bardziej ukierunkowanego działania terapeutycznego niż chemioterapia, stosowanie przeciwciał anty-CD20 wiąże się z podwyższonym ryzykiem rozwoju powikłań ogólnoustrojowych, takich jak reakcje związane z wlewem, zakażenia związane z immunosupresją oraz reaktywacja zakażeń wirusa zapalenia wątroby typu B, czy JC [38].

Ponadto trwają także próby kliniczne nad zastosowaniem w PBL leków immunomodulujących (np. lenalidomid) oraz limfocytów T z chimerowym receptorem antygenowym (CAR-T, *chimeric antigen receptor T cells*) [1, 8, 40].

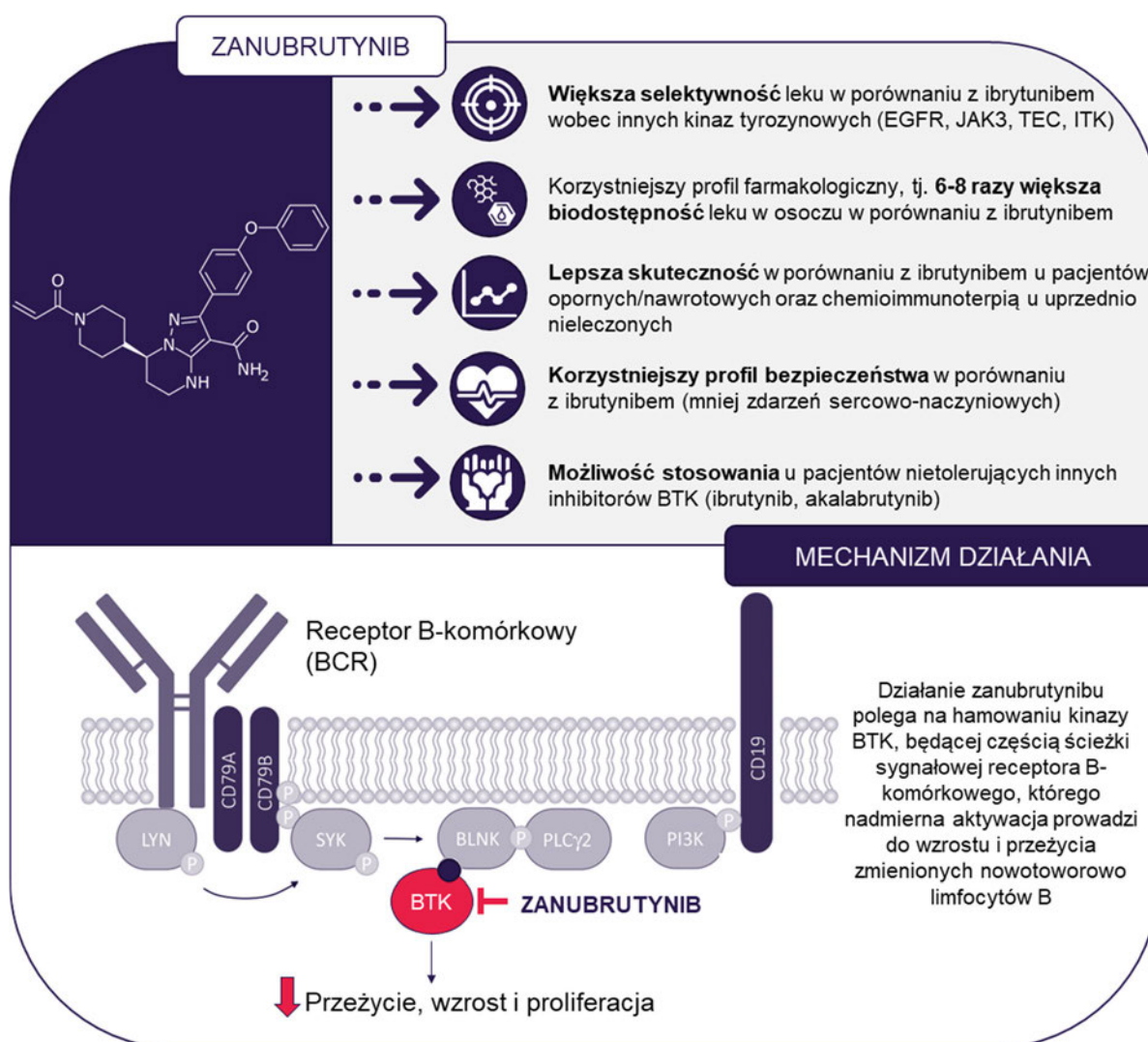
## **Terapie celowane**

W przeciwieństwie do chemioterapii, działanie terapii celowanych ogranicza się do specyficznych komórek nowotworowych. Do chwili obecnej rejestrację w leczeniu PBL posiadają:

- inhibitory BCR, w tym:
  - inhibitory kinazy Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*), tj. zanubrutynib, akalabrutynib, ibrutynib;
  - inhibitory PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*), tj. idelalizyb i duwelizyb;
- antagoniści białek z rodziny BCL2, tj. wenetoklaks [1, 8, 41].

Nowością wśród zarejestrowanych w leczeniu PBL opcji terapeutycznych jest zanubrutynib (Brukinsa®), który przeznaczony jest zarówno dla pacjentów uprzednio nieleczonych, jak i opornych/nawrotowych [10]. Lek ten należy do grona tzw. inhibitorów BTK drugiej generacji, które w porównaniu z lekiem pierwszej generacji (ibrutynib) cechuje się większą biodostępnością w osoczu oraz selektywnością mechanizmu działania, tj. w mniejszym stopniu aktywuje inne kinazy tyrozynowe niż docelowa. Efektem powyższych odmienności farmakologicznych jest korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz większa skuteczność terapeutyczna leku (Rysunek 8) [11, 42]. Jak wskazują wyniki badania ALPINE, przeprowadzonym u pacjentów opornych/nawrotowych, zanubrutynib w porównaniu z ibrutynibem wydłużał przeżycie wolne od progresji, jak również zmniejszał ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych, jak np. migotanie i trzepotanie przedsionków [43]. W przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych, zanubrutynib cechował się zarówno lepszą skutecznością w zakresie wydłużania przeżycia wolnego od progresji, jak również zmniejszał ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  i specjalnego zainteresowania w porównaniu z chemioimmunoterapią, opartą o bendamustynę i rytuksymab [12].

**Rysunek 8.**  
Podsumowanie informacji nt. mechanizmu działania oraz cech farmakologicznych zanubrutynibu



Źródło rysunku dla mechanizmu działania: [44]

### **Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)**

HSCT jest zespołem procedur medycznych, polegającym na przetoczeniu komórek krwiotwórczych w celach terapeutycznych, w tym odbudowy i odtworzenia funkcji szpiku kostnego, uszkodzonego procesem chorobowym lub zastosowanym leczeniem (np. chemioterapia). W zależności od rodzaju dawcy komórek, można wyróżnić przeszczep autologiczny (komórki własne pacjenta) oraz allogeniczny (dawca całkowicie lub częściowo zgodny w układzie antygenów zgodności tkankowej). Źródłem komórek do przeszczepienia może być szpik kostny, krew obwodowa lub pępowinowa [45].

Mimo iż allo-HSCT jest obecnie jedyną terapią, dającą szansę na całkowite wyleczenie, zabiegi te w praktyce klinicznej wykonywane są bardzo rzadko, ze względu na wysoką śmiertelność okołozabiegową wskutek infekcji, ryzyko odrzucenia przeszczepu i inne, ciężkie lub śmiertelne powikłania narządowe, w tym choroba przeszczep przeciw gospodarzowi lub wtórne nowotwory [1, 45]. Obecnie allo-HSCT jest wyłącznie rozważane u pacjentów wysokiego ryzyka (np. del17p, mTP53 lub



złożony kariotyp) z oporną/nawrotową PBL, po niepowodzeniu inhibitorów BCR i/lub antagonistów BCL-2, przy czym warunkiem koniecznym do przeprowadzenia zabiegu jest dobry stan ogólny chorego (wiek <75 lat, prawidłowe funkcjonowanie serca, wątroby i nerek oraz stan sprawności ogólnej ECOG 0 lub 1) [8, 46]. Przeszczepy autologiczne wykonywane są jeszcze rzadziej niż allogeniczne, ze względu na brak wpływu procedury na długość przeżycia całkowitego pacjentów oraz jego jakość [46].

## LECZENIE OBJAWOWE

W łagodzeniu objawów związanych z PBL zastosowanie może mieć kortykosterydoterapia (20–60 mg prednizonu na dobę), której głównym wskazaniem jest leczenie powikłań związanych z PBL, jakimi są autoimmunologiczne cytopenie (AIHA, ITP). Ponadto stosowanie kortykosterydów pozwala na zmniejszenie limfadenopatii oraz splenomegalii, stąd bywają one elementem najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, *best supportive care*), samodzielnie lub w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CD20, gdy brak jest możliwości zastosowania leczenia przyczynowego [38]. Wysokie dawki kortykosterydów były również przedmiotem badań klinicznych jako terapia ratunkowa (*salvage therapy*), jednak ze względu na ograniczoną skuteczność, rozwój terapii celowanych oraz ryzyko powikłań (psychicznych, metabolicznych, żołądkowo-jelitowych, mięśniowo-szkieletowych) oraz infekcji, terapia ta nie należy obecnie do leczenia pierwszego wyboru w PBL [38, 47].

Splenektomię (usunięcie śledziony) można rozważyć u pacjentów ze znaczącym powiększeniem śledziony i cytopeniami opornymi na leczenie. Z kolei radioterapia wykorzystywana jest w celu zmniejszenia masywnej limfadenopatii, która powoduje ucisk na inne narządy, zwłaszcza w przypadku braku odpowiedzi na inne metody leczenia [38]. Ponadto u pacjentów z PBL powinna być stosowana odpowiednia profilaktyka przeciwnieinfekcyjna, obejmująca m.in. szczepienia ochronne, podawanie czynników wzrostu kolonii granulocytów i wlewów immunoglobulin, jak również przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych w przypadku wskazań klinicznych [48].

## 2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

### OCENA SKUTECZNOŚCI

Do oceny skuteczności leczenia PBL powszechnie wykorzystuje się kryteria odpowiedzi na leczenie iwCLL, w oparciu o badanie fizykalne oraz ocenę laboratoryjną krwi i szpiku kostnego [1]. Obecnie obowiązująca klasyfikacja odpowiedzi na leczenie z 2018 r. uwzględnia różnice w ocenie odpowiedzi na leczenie w praktyce klinicznej oraz na potrzeby badań klinicznych i obejmuje:

- **całkowitą remisję** (CR, *complete remission*),
- **częściową remisję** (PR, *partial remission*),
- **chorobę stabilną** (SD, *stable disease*) oraz
- **progresję choroby** (PD, *progressive disease*) [2].

W badaniach klinicznych w ocenie odpowiedzi na leczenie należy uwzględnić biopsję szpiku kostnego oraz występowanie tzw. minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) we krwi obwodowej i szpiku kostnym, tj. liczby zmienionych nowotworowo komórek niewykrywalnych standardowymi metodami laboratoryjnymi. Powyższe badania nie są jednak wymagane do oceny skuteczności w rutynowej, ogólnej praktyce klinicznej [2].

Kryteria odpowiedzi na leczenie zgrupowane są dwie kategorie dotyczące masy guza (grupa A) oraz wydolności szpiku kostnego (grupa B), wśród których oceniane są m.in. wymiary węzłów chłonnych, wątroby i śledziona, liczba poszczególnych elementów morfotycznych krwi oraz objawy systemowe (Rysunek 9). Dla uzyskania całkowitej remisji konieczne jest spełnienie wszystkich kryteriów łącznie z grupy A i B, natomiast remisja częściowa ma miejsce w przypadku wystąpienia poprawy  $\geq 2$  kryteriów z grupy A oraz  $\geq 1$  kryterium z grupy B. Progresję choroby stwierdza się w przypadku wystąpienia któregokolwiek z kryteriów progresji, natomiast chorobę stabilną – u pacjentów niespełniających kryteriów remisji oraz progresji [2].

U pacjentów leczonych inhibitorami BCR często wyróżnia się tzw. remisję częściową z limfocytozą (PR-L, *partial remission with lymphocytosis*), z uwagi na fakt, że czasami u chorych leczonych tym rodzajem terapii obserwowane jest przejściowe zwiększenie liczby limfocytów we krwi obwodowej pomimo odpowiedzi klinicznej, co związane jest z ich redystrybucją z węzłów chłonnych wskutek działania tej grupy leków. U większości chorych limfocytoza ustępuje w ciągu 8–12 mies., przy czym nawet dłuższy czas jej utrzymywania się nie wpływa na zwiększenie ryzyka nawrotu choroby [1].







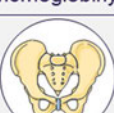
Poza odpowiedzią na leczenie, w badaniach klinicznych nad skutecznością terapii w PBL, niezależnie od jej linii, standardowo ocenia się również:

- **przeżycie całkowite** (OS, *overall survival*), tj. czas od rozpoczęcia leczenia/randomizacji do zgonu pacjenta,
- **przeżycie wolne od progresji** (PFS, *progression-free survival*), tj. czas od rozpoczęcia leczenia/randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
- **przeżycie wolne od zdarzeń** (EFS, *event-free survival*), tj. czas od rozpoczęcia leczenia/randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub rozpoczęcia nowej linii leczenia lub zaprzestania uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności lub zgonu (w zależności od tego co wystąpi pierwsze),
- **czas do następnej linii leczenia** (TTNT, *time to next treatment*), tj. czas od rozpoczęcia leczenia do wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego [2].

Zwykle główny punkt końcowy w badaniach rejestracyjnych w PBL wybierany jest PFS zamiast OS, co związane jest ze stosunkowo długimi medianami przeżycia całkowitego pacjentów. PFS jest potwierdzonym i uznanym zastępczym punktem końcowym dla OS [49], a EMA akceptuje jego wybór jako I-rzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych w obszarze onkologii, nawet w przypadku badań niezaślepionych [50]. Inne punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych mogą obejmować: czas trwania remisji (DOR, *duration of remission*), negatywizację choroby resztkowej (MRD-), jakość

życia (QoL, *quality of life*) lub inne punkty końcowe oceniane z perspektywy pacjenta (PROs, *patient-reported outcomes*) [12].

Rysunek 9.  
Kryteria iwCLL odpowiedzi na leczenie u chorych na PBL[2]

	ODPOWIEDŹ CAŁKOWITA (CR)	ODPOWIEDŹ CZĘŚCIOWA (PR)	CHOROBA STABILNA (SD)	PROGRESJA CHOROBY (PD)
<b>Grupa A – masa guza</b>				
 Wymiary węzłów chłonnych	Wszystkie <1,5 cm	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ *	Zmiana w zakresie -49% do +49%	Zwiększenie o $\geq 50\%$
 Wymiary wątroby i/lub śledziony	Wątroba w normie, śledziona <13 cm	Zmniejszenie o $\geq 50\%$	Zmiana w zakresie -49% do +49%	Zwiększenie o $\geq 50\%$
 Objawy systemowe	Nieobecne	$\geq 1$ objaw	$\geq 1$ objaw	$\geq 1$ objaw
 Limfocytoza we krwi obwodowej	W normie ( $<4 \times 10^9/l$ )	Zmniejszenie o $\geq 50\%$	Zmiana w zakresie -49% do +49%	Zwiększenie o $\geq 50\%$
<b>Grupa B – wydolność szpiku kostnego</b>				
 Liczba płytek krwi	$\geq 100$ G/l	$\geq 100$ G/l lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmiana w zakresie -49% do +49%	Zmniejszenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej
 Stężenie hemoglobiny	$\geq 11$ g/dl (bez transfuzji ani erytropoetyny)	$\geq 11$ g/l lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zwiększenie do <11 g/dl lub <50% od wartości wyjściowej lub zmniejszenie o <2g/dl	Wtórne do PBL zmniejszenie o $\geq 2$ g/dl od wartości wyjściowych
 Szpik kostny	Normokomórkowy, brak kom. białaczkowych i grudek z kom. limfoidalnych B	Obecność kom. białaczkowych lub grudek z kom. limfoidalnych B lub brak badania szpiku	Bez zmian w stopniu nacieczenia szpiku	Zwiększenie odsetka kom. PBL o $\geq 50\%$ w kolejnych badaniach

\*Suma iloczynów wymiarów dla 6 lub mniej węzłów chłonnych, ocenianych za pomocą tomografii komputerowej i badania fizykalnego w badaniach klinicznych oraz za pomocą badania fizykalnego w praktyce ogólnej.

CR konieczne spełnienie wszystkich kryteriów z grupy A i B, PR –  $\geq 2$  parametry z grupy A u 1 parametru z grupy B wymagają poprawy, jeżeli wcześniej były nieprawidłowe, SD – spełnienie wszystkich kryteriów, PR – którykolwiek z kryteriów, z wyjątkiem objawów systemowych.

## OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ocenie toksyczności leczenia w PBL należy starannie rozważyć zarówno objawy choroby podstawowej, jak i przewidywane działania niepożądane stosowanych terapii. Z tego powodu niektóre z konwencjonalnych kryteriów stosowanych do oceny toksyczności nie mają zastosowania do badań klinicznych dla nowotworów hematologicznych. Przykładowo, pacjenci z PBL często cechują się cytopeniami, które mogą być wynikiem zarówno obrazu klinicznego PBL, jak i konsekwencjami stosowanej terapii, stąd też kryteria toksyczności hematologicznej w PBL są odmienne w porównaniu z innymi, niehematologicznymi jednostkami chorobowymi (Tabela 8) [2].

Podobna sytuacja dotyczy zakażeń, stąd częstość infekcji po zastosowaniu leczenia może być wykorzystywana do oceny względnych efektów immunosupresyjnych danych terapii. W ocenie zakażeń należy podać etiologię zakażenia oraz sklasyfikować ją pod kątem czynnika wywołującego zakażenie (wirusy, bakterie, grzyby). W szczególności należy zwrócić uwagę na zakażenia oportunistyczne (*Pneumocystis jirovecii*, wirus opryszczki, ospy wietrznej-półpaśca, cytomegalii, Epsteina-Barra), reaktywacje zakażenia wirusowego zapalenia wątroby oraz postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (zakażenie wirusem JC). Stopień ciężkości zakażenia należy określić ilościowo jako:

- niewielkie (*minor*), tj. wymagające doustnej terapii przeciwdrobnoustrojowej lub leczenia objawowego,
- poważne (*major*), tj. wymagające hospitalizacji i ogólnoustrojowej terapii przeciwdrobnoustrojowej,
- śmiertelne (*fatal*), tj. prowadzące do zgonu w wyniku zakażenia [2].

Inne niż powyższe rodzaje toksyczności powinny być oceniane zgodnie z najnowszą wersją standaryzowanych kryteriów dla działań niepożądanych NCI-CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Ponadto w zależności od rodzaju terapii, szczególną uwagę należy zwrócić na ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (antagoniści BCL2, przeciwciała anty-CD20), zaburzenia sercowe, biegunki i krwotoki (inhibitory BTK) oraz autoimmunologiczne zapalenie jelit i płuc (inhibitory PI3K) [2].

Tabela 8.  
Klasyfikacja toksyczności hematologicznej w badaniach klinicznych nad PBL [2]

Toksyczność hematologiczna	Stopień				
	0	1	2	3	4
Spadek trombocytów w %	Do 10	11–24	25–49	50–74	≥75
Spadek hemoglobiny w %	Do 10	11–24	25–49	50–74	≥75
Bezwzględna liczba neutrofilii x 10 <sup>9</sup> /l	≥2	≥1 i <2	≥1 i <1	≥0,5 i <1	<0,5

## 2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

### OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE

Pomimo iż PBL należy do grona chorób rzadkich, stanowi istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego, z powodu skrócenia oczekiwanej długości życia oraz pogorszenia jego jakości. Przeprowadzona w 2022 r. przez Ou i wsp. analiza wykazała, że tylko w 2019 r. PBL była przyczyną utraty blisko 1 mln lat życia na świecie wskutek przedwczesnej śmierci lub uszczerbku na zdrowiu wskutek choroby (DALY, *disability-adjusted life years*), z czego utrata blisko 0,3 mln lat życia dotyczyła pacjentów europejskich [4]. Standaryzowany wiekiem wskaźnik DALY na świecie w 2019 r. wynosił 11,65 na 100 tys., przy czym od 1990 r. odnotowywano spadek globalnego wskaźnika o 0,34% rocznie. Jedne z najwyższych spadków rocznego wskaźnika DALY obserwowano w Europie Zachodniej (-0,86%), podczas gdy w Europie Centralnej raportowano roczny wzrost o blisko 2%, co sugeruje znaczące nierówności w opiece zdrowotnej pomiędzy różnymi regionami Europy, w tym w zakresie dostępu do nowoczesnych terapii. Wskaźnik DALY dla Polski był najwyższy spośród wszystkich krajów europejskich (33,30 na 100 tys., Tabela 9), a w rankingu światowym Polska plasowała się na 6. miejscu pod względem wskaźnika DALY po krajach Półwyspu Arabskiego i afrykańskich (Katar, Seszele, Lesoto, Botswana, Eswatini). Jednocześnie w Polsce odnotowano 2. najwyższy na świecie (zaraz po Jamajce) roczny przyrost wskaźnika DALY (+5,14%), co wskazuje na duże obciążenie PBL w Polsce, pomimo dotychczasowych zmian w opiece zdrowotnej, mających na celu poprawę postępowania diagnostyczno-terapeutycznego [4].

W odniesieniu do indywidualnego stanu zdrowia chorych na PBL, przeprowadzony w 2020 r. przegląd systematyczny wykazał, iż zarówno chorzy na PBL, jak również ich opiekunowie cechują się gorszą jakością życia niż osoby z populacji ogólnej [51]. Największy wpływ na pogorszenie jakości życia pacjentów z PBL miały odczuwane zmęczenie, lęk, depresja i zaburzenia snu. Pacjenci z PBL w porównaniu z populacją ogólną cechują się również gorszym funkcjonowaniem fizycznym, emocjonalnym i społecznym, a także większym wpływem odczuwanego bólu na życie codzienne [51]. Ponadto uzyskują oni również niższe wyniki jakości życia, mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w domenie funkcjonowania fizycznego (73 vs 85–89 pkt) oraz pełnienia ról społecznych (68 vs 75–87 pkt) w porównaniu z innymi rodzajami nowotworów (chłoniak Hodgkina, rak piersi) [52].

Czynnikami istotnie wpływającymi na jakość życia u pacjentów z PBL są liczba linii oraz rodzaj zastosowanego leczenia. Przykładowo, chorzy niewymagający leczenia cechują się mniejszym zmęczeniem i niepokojem niż pacjenci leczeni systemowo z wykorzystaniem chemioterapii i/lub przeciwciał monoklonalnych ( $p < 0,05$ ) [51]. Z kolei pacjenci oporni/nawrotowi zgłaszają większe upośledzenie funkcjonowania fizycznego i społecznego, jak również większe nasilenie depresji oraz zaburzeń snu w porównaniu z pacjentami poddanymi leczeniu pierwszej linii ( $p < 0,05$ ) [51]. Innymi czynnikami o potwierdzonym wpływie na jakość życia pacjentów z PBL są wiek oraz stan sprawności ogólnej [51]. Dane wskazują, że pacjenci z PBL w wieku  $\geq 75$  lat cechują się gorszą mobilnością niż młodszy chorzy, natomiast możliwość wykonywania codziennych czynności oraz nasilenie

bólu/dyskomfortu są najkorzystniejsze w przedziale wiekowym 65–74 lata. Starsi pacjenci w porównaniu z młodszymi osiągają natomiast lepsze wyniki jakości życia w domenach emocjonalnych i społecznych, a odczuwane przez nich depresja i niepokój są słabsze. Dotychczasowe dane wskazują również, że gorsza sprawność ogólna pacjentów przekłada się na pogorszenie ogólnego wyniku jakości życia, jak i jej poszczególnych domen [51].

Tabela 9.  
Lata życia skorygowane niepełnosprawnością z powodu PBL w 2019 r. [4]

Region geograficzny	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) w 2019 r.		
	DALY x 10 <sup>2</sup> [95% UI]	DALY na 100 tys. [95% UI] <sup>a</sup>	EPAC w % [95% CI]
Świat	9,484,64 [8 741,97; 10 652,54]	11,65 [10,72; 13,1]	-0,34 [-0,40; -0,27]
Europa Centralna	533,43 [453,28; 643,32]	25,09 [21,23; 30,39]	1,96 [1,53; 2,38]
Europa Wschodnia	734,59 [642,27; 832,19]	21,56 [18,85; 24,43]	0,10 [-0,10; 0,30]
Europa Zachodnia	1 615,22 [1 433,69; 1 939,40]	17,13 [15,32; 20,79]	-0,86 [-1,08; -0,63]
Polska	231,56 [181,37; 325,89]	33,30 [25,82; 47,10]	5,14 [4,00; 6,28]

DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (*disability adjusted life years*); CI – przedział ufności (*confidence interval*) EPAC – szacowana roczna zmiana procentowa (*estimated annual percentage change*) UI – przedział niepewności (*uncertainty interval*)

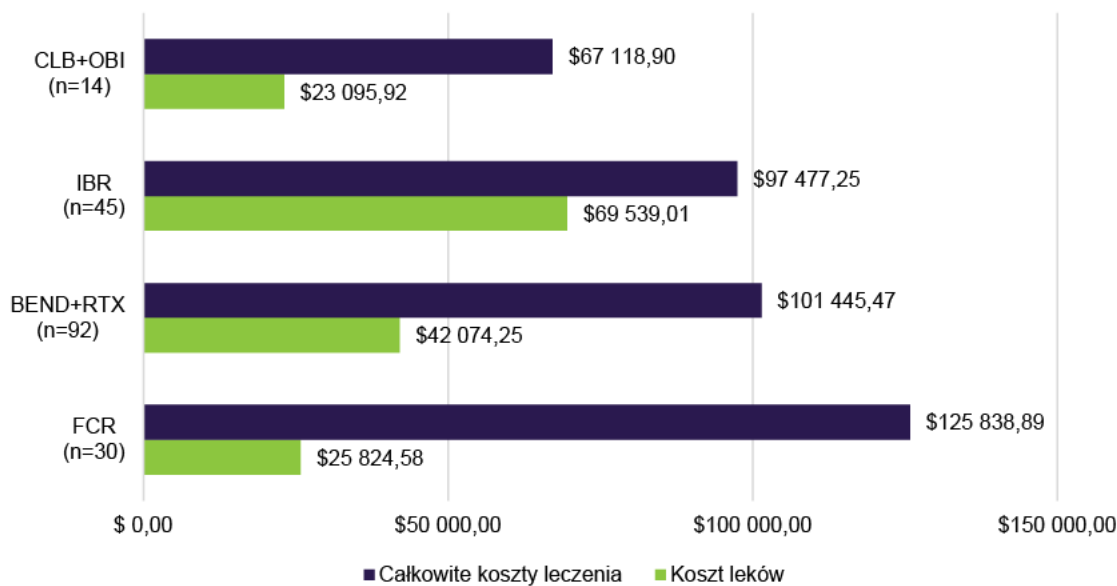
<sup>a</sup>Wskaźnik standaryzowany wiekiem (*age-adjusted*).

## OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Zachorowanie na PBL przekłada się na zwiększone obciążenie budżetu państwa, zarówno ze względu na poniesione wydatki na leczenie pacjentów, jak i utraconą produktywność chorych. W przeprowadzonym w 2020 r. przeglądzie systematycznym wykazano, że na całkowite koszty leczenia PBL wpływ ma liczba linii oraz rodzaj zastosowanego leczenia [51].

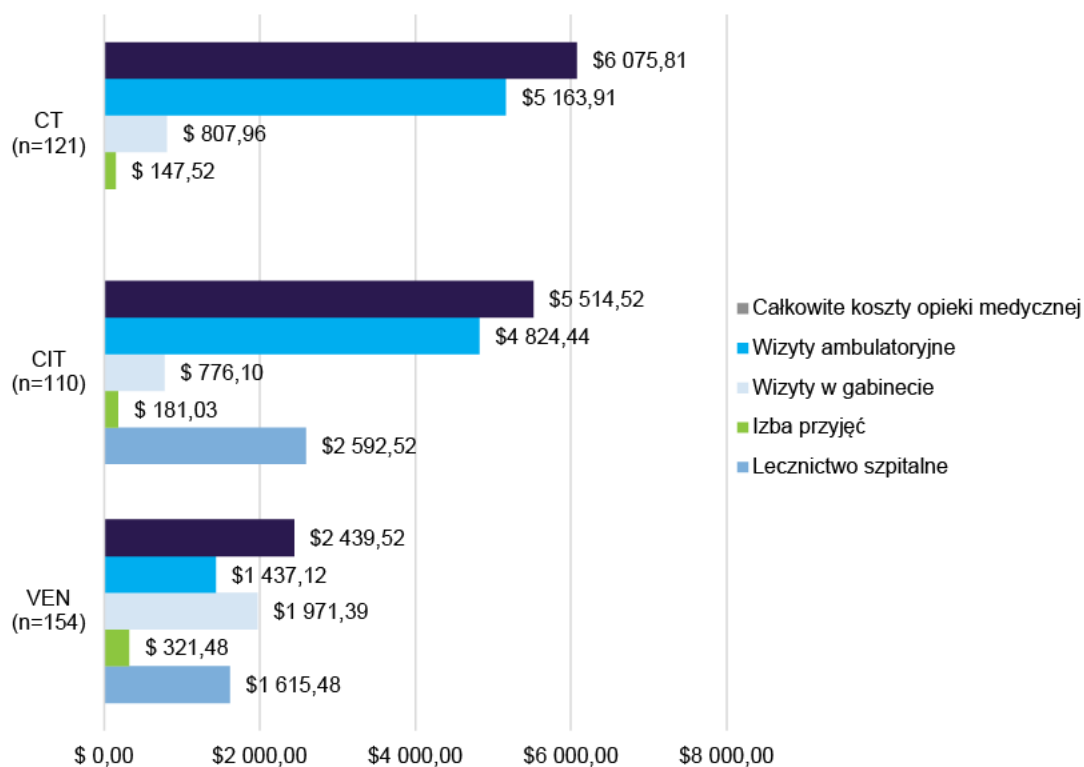
Dane z lat 2013–2015 z USA wskazują, że w 9-miesięcznym okresie obserwacji, najdroższym schematem terapeutycznym spośród najczęściej stosowanych w pierwszej linii leczenia PBL był inhibitor BTK – ibrutynib (Wykres 6). Mimo to wyższe całkowite koszty leczenia odnotowano w przypadku schematów chemioimmunoterapii (FCR, BR), co wynika z dodatkowych kosztów medycznych związanych z podawaniem terapii drogą dożylną [53]. Powyższe stwierdzenie potwierdzają inne badania, w ramach których wykazano, że pacjenci leczeni schematem BEND + RTX częściej niż pacjenci leczeni IBR korzystają z wizyt i świadczeń ambulatoryjnych, głównie związanych z podawaniem leku. Tym samym wyższe koszty apteczne ibrutynibu były rekompensowane przez niższe koszty medyczne, co skutkowało obniżeniem całkowitych kosztów netto inhibitora BTK w porównaniu z chemioimmunoterapią [54]. Również u pacjentów opornych/nawrotowych wykorzystanie terapii celowanej (wenetoklaks) związane jest z niższymi miesięcznymi kosztami opieki medycznej w porównaniu z chemioterapią i chemioimmunoterapią, pomimo wyższych kosztów wizyt w gabinetach lekarskich oraz na izbie przyjęć (Wykres 7) [55]. Powyższe dane potwierdzają, że stosowanie terapii celowanych nie tylko korzystnie wpływa na stan zdrowia pacjenta, dając szansę na wydłużenie przeżycia i kontrolę choroby, ale również może przyczyniać się do zmniejszenia wydatków związanych z opieką medyczną w PBL.

**Wykres 6.**  
Średnie koszty leków i całkowite koszty leczenia w pierwszej linii leczenia PBL [53]



OKRES OBSERWACJI: 9-mies.

**Wykres 7.**  
Miesięczne koszty leczenia PBL u pacjentów opornych/nawrotowych



OKRES OBSERWACJI: Od rozpoczęcia pierwszego cyklu do 3 mies. po zakończeniu leczenia.

Polskie dane nt. obciążenia ekonomicznego związanego z PBL pochodzą z raportu opracowanego przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, w ramach którego analizie poddano rodzaj oraz koszty świadczeń rozliczanych przez NFZ u chorych z postawionym rozpoznaniem PBL. Zgodnie z wynikami raportu, w 2015 r. łączne koszty wszystkich świadczeń wynosiły blisko 53,6 mln zł i wzrosły one od 2013 r. o ponad 7,6 mln zł (Tabela 10). Biorąc pod uwagę rodzaj rozliczanych świadczeń, najczęściej chorych było leczonych w trybie ambulatoryjnym (68–71%), a w drugiej kolejności w ramach leczenia szpitalnego (23–26%). Najwyższe koszty w kolejnych latach ponoszono z tytułu leczenia szpitalnego (42,7–47,1 mln zł), co stanowiło ponad 90% wydatków NFZ ogółem w leczeniu PBL [56].

Od 2016 r. dla polskich pacjentów z PBL udostępniane są programy lekowe, czego konsekwencją jest wzrost kosztów w PBL na przestrzeni ostatnich lat (Tabela 11). W 2021 r. koszty programów lekowych dla PBL wyniosły ponad 11,1 mln zł dla obinutuzumabu, 67,8 mln zł dla ibrutynibu oraz 63,2 mln zł dla wenetoklaksu. Głównym kosztem programów był zakup substancji czynnych, mniejszy udział w kwocie miały przyjęcia do placówek medycznych, związane z podaniem leku oraz diagnostyka. Średni roczny koszt na pacjenta uczestniczącego w programie wynosił 42,6 tys. zł dla obinutuzumabu, 98,3 tys. zł dla ibrutynibu oraz 88,0 tys. dla wenetoklaksu (Tabela 12) [57].

W odniesieniu do kosztów utraconej produktywności należy zauważyć, iż PBL jako choroba rzadka oraz występująca przede wszystkim u osób w wieku okołoemerytalnym, nie ma istotnego znaczenia dla oszacowywania kosztów prezenteizmu i absenteizmu. Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w 2021 r. w Polsce wydano 3,2 tys. zwolnień lekarskich na łączną liczbę prawie 65 tys. dni absencji chorobowej dla pacjentów z rozpoznaniem białaczki limfatycznej (ICD-10: C91). Pierwszorazowe orzeczenia rentowe przyznano jedynie 116 chorym, a orzeczenia ponowne – 314 chorym. Świadczenia rehabilitacyjne (pierwszorazowe i ponowne) przyznano 245 razy (Tabela 13).

Tabela 10.  
Liczba leczonych chorych oraz wartość rozliczonych przez NFZ procedur w leczeniu PBL w latach 2013–2015 [56]

Rodzaj świadczeń	Liczba leczonych chorych			Wartość uznanych jednostek rozliczeniowych (zł)		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Podstawowa opieka zdrowotna	894	1 174	1 606	180,00	60,00	3 940,00
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	10 217	12 589	13 512	2 603 901,90	3 235 962,77	3 517 189,43
Lecznictwo szpitalne	3 891	4 122	4 446	42 730 227,24	44 212 931,85	47 132 981,75
Ogółem	12 235	14 547	15 571	45 924 521,04	48 238 591,77	53 578 946,05

Tabela 11.  
Wartość refundacji substancji w programach lekowych dla PBL w kolejnych latach [56]

Substancja	Wartość refundacji (zł)						
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Obinutuzumab	71 294	11 597 179	20 821 630	26 120 832	11 321 743	10 286 311	6 103 643 <sup>a</sup>
Ibrutynib	-	-	14 229 639	40 676 577	55 804 867	66 305 918	44 003 760 <sup>b</sup>
Wenetoklaks	-	-	-	2 518 638	28 548 451	61 638 171	58 318 914 <sup>b</sup>

a) Dane za I półrocze 2022 r.  
b) Dane do sierpnia 2022 r.



Tabela 12.  
Koszty świadczeń związanych z wykonaniem programu lekowego w 2021 r.

Rodzaj świadczenia	Koszty świadczeń (zł)			Koszty świadczeń na osobę w programie (zł)		
	Obinutuzumab	Ibrutynib	Wenetoklaks	Obinutuzumab	Ibrutynib	Wenetoklaks
Hospitalizacja	135 539,35	47 211,84	206 369,28	519,31	68,42	287,42
Hospitalizacja jednodniowa	539 044,83	107 078,40	406 897,92	2 065,31	155,19	566,71
Przyjęcie ambulatoryjne	1 525,60	400 516,48	274 510,08	5,85	580,46	382,33
Diagnostyka	169 635,98	949 409,48	631 414,65	649,95	1 375,96	879,41
Substancja	10 286 311,50	66 305 917,76	61 638 170,71	39 411,16	96 095,53	85 847,03
<b>Ogółem</b>	<b>11 132 057,26</b>	<b>67 810 133,96</b>	<b>63 157 362,64</b>	<b>42 651,56</b>	<b>98 275,56</b>	<b>87 962,90</b>

Tabela 13.  
Świadczenia ZUS wydane w 2021 r. z powodu białaczek limfatycznych ogółem (ICD-10: C91) [58]

Rodzaj świadczenia ZUS		Liczba wydanych zaświadczeń w 2021 r.	
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	3 245	
	Liczba dni absencji chorobowej	64 879	
Pierwszorazowe	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	14	
	Całkowita niezdolność do pracy	76	
	Częściowa niezdolność do pracy	26	
Orzeczenia rentowe	Łącznie	116	
	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	46	
	Ponowne	Całkowita niezdolność do pracy	159
		Częściowa niezdolność do pracy	109
	Łącznie	314	
Świadczenia rehabilitacyjne	Pierwszorazowe	165	
	Ponowne	80	

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się opracowaniem wytycznych praktyki klinicznej w zakresie onkologii i hematookologii zidentyfikowano łącznie 5 dokumentów z lat 2020–2023, w których zawarto zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL (Tabela 14). W związku z zakresem analizy problemu decyzyjnego, w niniejszym rozdziale szczegółowy opis zaleceń przedstawiono dla I linii leczenia z przeciwwskazaniami do leczenia schematem FCR (z powodu wieku, chorób współistniejących oraz ciężkich lub nawracających infekcji) oraz dla populacji odpornej/nawrotowej.

Tabela 14.  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia PBL

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
PTHIT-PALG	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL	2021	[8]
PTOK	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL	2020	[1]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
ESMO	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL	2020	[24]
NCCN	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL/SLL	2023	[47]
BSH	Zalecenia postępowania terapeutycznego w PBL	2022	[59]

BSH – British Society of Haematology; ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTHIT-PALG – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów oraz Polish Adult Leukemia Group-CLL; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

#### CEL TERAPEUTYCZNY I OGÓLNE ZASADY LECZENIA

W większości przypadków PBL pozostaje chorobą nieuleczalną, dlatego też celem terapii jest poprawa jakości i przedłużenie życia oraz kontrola progresji choroby.

Głównym kryterium rozpoczęcia leczenia jest stopień zaawansowania klinicznego choroby. W przypadku pacjentów o niskim zaawansowaniu klinicznym (Rai 0, Binet A) nie jest zalecane rozpoczynanie leczenia, z wyjątkiem uczestnictwa w badaniach klinicznych. U pacjentów z ryzykiem pośrednim (Rai I-II, Binet B), leczenie wdrażane jest po wystąpieniu oznak choroby aktywnej, które obejmują m.in. pojawienie się objawów chorobowych, stwierdzenia postępującej niewydolności szpiku kostnego lub masywnego powiększenia narządów limfatycznych (szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.6.1, Rysunek 7). Leczenie pacjentów o wysokim zaawansowaniu klinicznym (Rai III-IV, Binet C) jest wymagane. Powyższe kryteria inicjacji terapii są tożsame, zarówno dla pacjentów uprzednio nieleczonych, jak i opornych i nawrotowych.

## LECZENIE

W wyborze odpowiedniego schematu I linii leczenia należy rozważyć następujące czynniki: stan sprawności chorego (skala ECOG lub Karnofsky'ego) i choroby współistniejące (skala CIRS) oraz funkcjonowanie kluczowych narządów wewnętrznych (np. klirens kreatyniny), wiek pacjenta, podatność na infekcje, czynniki prognostyczne (del17p/mTP53, status mutacyjny IGVH) oraz dostępność leków [8, 59]. Aktualne wytyczne dzielą swoje zalecenia dla podgrup pacjentów wyróżnionych w pierwszej kolejności ze względu na obecność lub brak del17p i/lub mTP53 (PTHiT-PALG, PTOK, ESMO, NCCN, BSH), a następnie w oparciu o stan sprawności chorego (*fitness*) i status mutacyjny IGVH (PTHiT-PALG, PTOK, ESMO, BSH).

Niezależnie jednak od wszystkich ww. czynników, u [REDAKTOWANO] z powodu wieku, chorób współistniejących lub ryzyka infekcji, preferowane przez wytyczne jest stosowanie **terapii celowanych, opartych o inhibitory BTK stosowane w monoterapii (zanubrutynib, ibrutynib, akalabrutynib) lub wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem** (Tabela 15, Rysunek 10). Według najnowszych wytycznych amerykańskich (NCCN), zanubrutynib należy do opcji preferowanych w leczeniu I linii (kategoria 1), niezależnie od obecności lub braku zaburzeń cytogenetycznych (del17p, mTP53, status IGVH). Pozostałe wytyczne polskie i europejskie nie wymieniają możliwości stosowania zanubrutynibu, jest to jednak spowodowane wcześniejszą datą publikacji wytycznych niż publikacji wyników badań rejestracyjnych dla zanubrutynibu oraz jego dopuszczeniem do obrotu w Europie. Wytyczne europejskie (ESMO) wskazują na możliwość stosowania innych niż akalabrutynib i ibrutynib inhibitorów BTK, bez podawania ich nazwy.

Obecnie brak jest konsensusu czy w pierwszej kolejności należy stosować wenetoklaks z obinutuzumabem czy inhibitor BTK. W wyborze najbardziej optymalnej dla indywidualnych pacjentów terapii, należy zatem rozważyć czy korzystniejsze jest stosowanie ciągłej terapii w formie doustnej, czy też wykorzystanie schematów o ograniczonym czasie stosowania, ale za to podawanych drogą dożylną z koniecznością ich miareczkowania, co wiąże się z częstszymi i dłuższymi pobytami w placówkach szpitalnych. Ponadto należy zwrócić uwagę na różnice w profilu toksyczności pomiędzy inhibitorami BTK a wenetoklaksem z obinutuzumabem (migotanie przedsionków i krwotoki versus pogorszenie czynności nerek i ryzyko zespołu rozpadu guza), a także na korzystniejszy profil bezpieczeństwa inhibitorów BTK drugiej generacji w stosunku do inhibitorów BTK pierwszej generacji.

Poza monoterapią inhibitorami BTK oraz terapią złożoną z wenetoklaksu z obinutuzumabu, najnowsze wytyczne amerykańskie zalecają także leczenie ibrutynibem lub akalabrutynibem w terapii skojarzonej z przeciwciałami anti-CD20. Ibrutynib z rytuksymabem lub obinutuzumabem może być stosowany wyłącznie u pacjentów bez del17p i/lub mTP53, natomiast akalabrutynib z obinutuzumabem – bez względu na obecność powyższego zaburzenia. Ponadto wg NCCN, u pacjentów w wieku <65 lat, bez istotnych chorób współistniejących można zastosować schemat ibrutynib z wenetoklaksem. Inne terapie celowane tj. wenetoklaks w monoterapii oraz idelalizyb z rytuksymabem mogą stanowić alternatywę dla pacjentów z del17p, w przypadku braku dostępności lub przeciwwskazań do preferowanych przez wytyczne terapii.

Inne schematy terapeutyczne, oparte o chemioterapię i/lub immunoterapię i/lub kortykosterydy obecnie tracą na znaczeniu klinicznym, a ich stosowanie uzasadnione może być brakiem dostępu do terapii celowanych lub obecnością przeciwwskazań (Tabela 15). Wytyczne brytyjskie (BSH) nie zalecają stosowania chemioimmunoterapii opartej o bendamustynę oraz chlorambucyl w żadnej z podgrup pacjentów uprzednio nieleczonych (GRADE IB). Z kolei według pozostałych wytycznych u pacjentów bez del17p/mTP53 i chorób współistniejących, za to w wieku >65 lat lub z nawracającymi infekcjami można zastosować bendamustynę z rytuksymabem, natomiast w przypadku istnienia chorób współistniejących – chlorambucyl z przeciwciałem anti-CD20, a u najbardziej obciążonych pacjentów, nietolerujących leczenia dożylnego – chlorambucyl albo cyklofosfamid w monoterapii. Chemioimmunoterapia nie jest wskazana u pacjentów z del17p/mTP53, stąd poza terapiami celowanymi dla tej grupy brak jest jakiegokolwiek opcji leczenia o potwierdzonej skuteczności klinicznej. W przypadku braku terapii celowanych można ewentualnie rozważyć schematy oparte o chlorambucyl, przeciwciała anti-CD20, kortykosterydy lub alemtuzumab, przy czym ten ostatni nie jest dostępny komercyjnie. Wymieniany przez polskie wytyczne schemat RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon) przeznaczony jest raczej do leczenia objawowego autoimmunologicznych cytopenii w przebiegu PBL, aniżeli leczenia przyczynowego.

Wobec powyższych informacji, w dalszych częściach analizy jako potencjalne komparatory dla zanubrutynibu w I linii leczenia populacji docelowej zostaną rozważone schematy zalecane przez wytyczne oparte o następujące grupy leków i substancje czynne:

- inhibitory BTK: **akalabrutynib, ibrutynib**;
- antagoniści BCL2: **wenetoklaks**;
- inhibitory PI3K: **idelalizyb**;
- przeciwciała anti-CD20: **obinutuzumab, rytuksymab, ofatumumab**;
- chemioterapeutyki: **bendamustyna, chlorambucyl, cyklofosfamid**;
- kortykosterydy: **metylprednizolon**.

Pozostałe substancje czynne wymieniane przez wytyczne (polskie i europejskie) nie będą rozważane, ze względu na brak zarejestrowanych produktów leczniczych w tym wskazaniu i ograniczony dostęp (alemtuzumab) lub stosowanie w ramach leczenia objawowego (deksametazon).

Tabela 15.  
Schematy terapeutyczne zalecane u [REDACTED]

Terapia	BRAK del17p i/lub mTP53					OBECNOŚĆ del17p i/lub mTP53				
	PTHIT-PALG	PTOK	ESMO	NCCN	BSH	PTHIT-PALG	PTOK	ESMO	NCCN	BSH
<b>Schematy oparte o terapie celowane</b>										
Akalabrutynib	✓✓[bd]	-	✓✓[I, A]	✓✓✓[1]	✓✓[IB]	✓✓[bd]	-	✓✓[III, A]	✓✓✓[2A]	✓✓[IB]
Akalabrutynib+obinutuzumab	-	-	-	✓✓✓[1]	✓✓[IB]	-	-	-	✓✓✓[2A]	✓✓[IB]
Ibrutynib	✓✓	✓✓[bd]	✓✓[I, A]	✓✓[1]	✓✓[IB]	✓✓[bd]	✓✓[bd]	✓✓[III, A]	✓✓[2A]	✓✓[IB]
Ibrutynib+rytuksymab	-	-	-	✓✓[2B]	-	-	-	-	-	-
Ibrutynib+obinutuzumab	-	-	-	✓✓[2B]	-	-	-	-	-	-
Ibrutynib+wenetoklaks	-	-	-	✓✓(d)[2B]	-	-	-	-	✓✓(d)[2B]	-
Idelalizyb+rytuksymab	-	-	-	-	-	✓(f)[bd]	✓(f)[bd]	✓(f)[III, A]	-	-
Wenetoklaks	-	-	-	-	-	-	-	✓✓[III, A]	-	✓✓(h)[IB]
Wenetoklaks+obinutuzumab	✓✓[bd]	-	✓✓✓[I, A]	✓✓✓[1]	✓✓[IB]	✓✓[bd]	-	✓✓✓[III, A]	✓✓✓[2A]	✓✓[IB]
Zanubrutynib	-	-	-	✓✓✓[1]	-	-	-	-	✓✓✓[2A]	-
<b>Chemoimmunoterapia</b>										
Bendamustyna+rytuksymab	✓✓(a)[bd]	✓✓(a)[bd]	-	✓✓(c)[2A]	x[IB]	-	-	-	-	x[IB]
Bendamustyna+obinutuzumab	-	-	-	✓✓[2A]	x[IB]	-	-	-	-	x[IB]
Chlorambucyl+obinutuzumab	✓✓[bd]	✓✓[bd]	✓✓(b)[I, A]	✓✓[2A]	x[IB]	-	✓(b,f)[bd]	-	-	x[IB]
Chlorambucyl+rytuksymab	-	✓✓[bd]	-	-	x[IB]	-	✓(b,f)[bd]	-	-	x[IB]
Chlorambucyl+ofatumumab	-	✓✓[bd]	-	-	x[IB]	-	✓(b,f)[bd]	-	-	x[IB]
<b>Chemioterapia</b>										
Chlorambucyl	✓[bd]	✓✓[bd]	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyklofosfamid	✓[bd]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Immunoterapia</b>										
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	✓(b,e,f)[bd]	-	-	✓✓(e)[2A]	-
Alemtuzumab+rytuksymab	-	-	-	-	-	-	-	-	✓✓(e)[2A]	-

Terapia										
	BRAK del17p i/lub mTP53					OBECNOŚĆ del17p i/lub mTP53				
	PTHIT-PALG	PTOK	ESMO	NCCN	BSH	PTHIT-PALG	PTOK	ESMO	NCCN	BSH
Obinutuzumab	-	-	-	✓✓[2A]	-	-	-	-	✓✓[2A]	-
Rytuksymab	-	-	-	-	-	-	✓(b,f) [bd]	-	-	-
<b>Schematy oparte o kortykosteroidy</b>										
Alemtuzumab+metyloprednizolon	-	-	-	-	-	-	✓(b,e,f) [bd]	-	-	-
HDMP+obinutuzumab	-	-	-	✓✓[2B, 3]	-	-	-	-	-	-
HDMP+rytuksymab	-	-	-	✓✓[2B, 3]	-	✓(b,f) [bd]	✓(b,f) [bd]	-	✓✓[2A]	-
RCD	-	-	-	-	-	✓(g) [bd]	-	-	-	-

✓ – możliwe do zastosowania; ✓✓ – zalecane; ✓✓✓ – preferowane; x – niezalecane

W nawiasie kwadratowym przedstawiono siłę rekomendacji i dowodów naukowych: PTHIT-PALG, PTOK – brak siły rekomendacji; ESMO: 1 – dowody z co najmniej jednej, dużego randomizowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych, randomizowanych badań, bez heterogeniczności, małe randomizowane badanie z podejrzanym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna), prospektywne badania kohortowe; A – silne dowody na skuteczność kliniczną, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie zalecane; NCCN: 1 – w oparciu o dowody naukowe wysokiego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa, 2A – w oparciu o dowody naukowe niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa, 2B – w oparciu o dowody naukowe niższej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; BSH: 1 – rekomendacja silna, korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania lub odwrotnie, B – umiarkowane dowody naukowe, dowody pochodzące z badań randomizowanych z istotnymi ograniczeniami (np. niespójne wyniki, uchybienia metodologiczne) lub bardzo silne dowody niższego poziomu; dalsze badania mogą mieć wpływ na pewność wyników i ocenę korzyści/ryzyka

HDMP – wysokie dawki metyloprednizolonu (*high dose methylprednisolone*); RCD – rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon

a) Dotyczy pacjentów w wieku >65 lat lub zakażeniami w wywiadzie.

b) Jedynie w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności terapii celowanych.

c) Schemat niezalecany dla pacjentów z grupy niekwalifikujących się do jakiegokolwiek chemioterapii (*frail*).

d) Według wytycznych jedynie dla pacjentów w wieku <65 lat bez istotnych chorób współistniejących, stąd w przypadku wnioskowanej populacji terapia ta mogłaby być wyłącznie stosowana u pacjentów z w wieku <65 lat z nawracającymi lub ciężkimi infekcjami.

e) Opcja niedostępna komercyjnie i mniej skuteczna w przypadku choroby węzłowej.

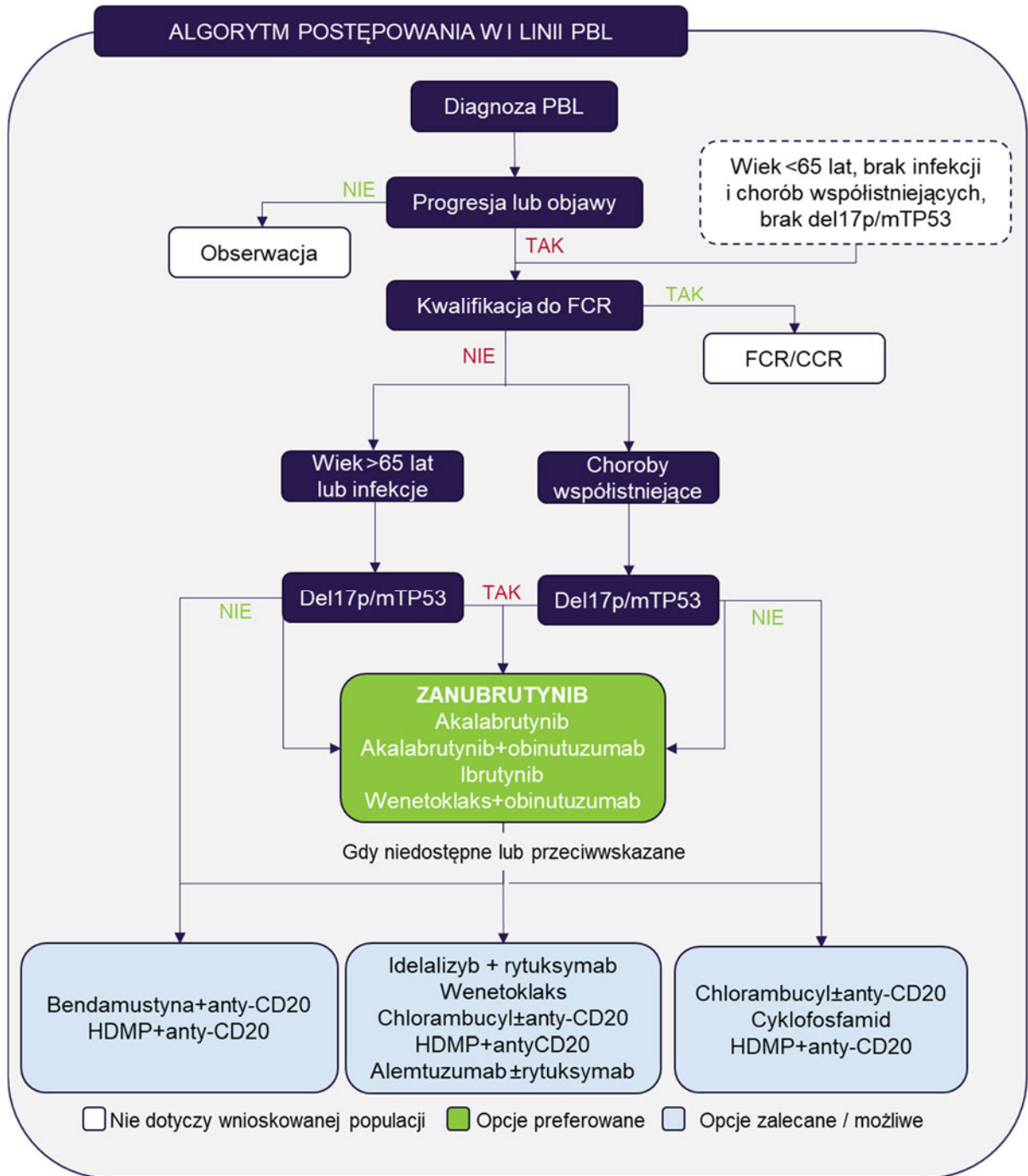
f) Jedynie w przypadku braku możliwości alternatywnego leczenia.

g) Do leczenia autoimmunologicznych cytopenii.

h) Dla pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii BCR1.

i) W przypadku niedostępności akalabrutynibu i zanubrutynibu.

Rysunek 10.  
Uproszczony algorytm postępowania w populacji pacjentów



**LECZENIE PBL**

W wyborze terapii II i kolejnych linii, poza wymienionymi wcześniej czynnikami dla I linii (ogólny stan sprawności, obecność del17p/mTP53, choroby współistniejące, dostępność leków), należy również uwzględnić rodzaj uprzedniego leczenia oraz czas trwania remisji.

Podobnie jak w przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych, w II i kolejnych liniach leczenia preferowane są terapie celowane, tj. **inhibitory BTK (akalabrutynib, zanubrutynib) w monoterapii oraz wenetoklaks z rytuksymabem** (Tabela 16, Rysunek 11). Kryteria wyboru pomiędzy inhibitorem BTK a antagonistą BCL-2 są takie same, jak w pierwszej linii, przy czym jeżeli w pierwszej linii stosowany był inhibitor BTK, to w drugiej należy zastosować schemat oparty o wenetoklaks i odwrotnie (NCCN, BSH). Stosowanie kolejno po sobie różnych inhibitorów BTK generalnie nie jest zalecane, z wyjątkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie ibrutynibem, u których doszło do zaprzestania leczenia z powodu jego nietolerancji. W tej grupie chorych wg wytycznych NCCN możliwe jest stosowanie zanubrutynibu, jako leku o niższej toksyczności sercowo-naczyniowej.

Ponadto wszystkie wytyczne u pacjentów opornych/nawrotowych zalecają ibrutynib w monoterapii, idelalizyb z rytuksymabem, duwelizyb oraz wenetoklaks w monoterapii, przy czym ten ostatni raczej dedykowany jest specyficznym subpopulacjom chorych, tj. dla pacjentów bez del17p/mTP53 z nawrotem do 36 mies. od rozpoczęcia poprzedniej linii leczenia lub po niepowodzeniu chemioimmunoterapii oraz inhibitora BCR, a także dla chorych z del17p/mTP53 po niepowodzeniu inhibitora BCR lub gdy leczenie to jest uznane za nieodpowiednie. Ponadto wytyczne amerykańskie wskazują na możliwość powtórzenia terapii wenetoklaksem z obinutuzumabem<sup>3</sup> przypadku pacjentów bez del17p/mTP53 z nawrotem, po długim okresie remisji po zastosowaniu tej terapii w pierwszej linii.

Wytyczne polskie i europejskie dla pacjentów bez del17p/mTP53 z nawrotem choroby po upływie 36 mies. zalecają również powtórzenie chemioimmunoterapii, przy czym jedynym preferowanym schematem w tej grupie jest bendamustyna z rytuksymabem. Powtarzanie schematów FCR czy CCR nie jest zalecane, nawet w przypadku dobrego stanu ogólnego pacjentów, ze względu na wysoką toksyczność schematu oraz ryzyko wtórnych nowotworów hematologicznych. Dla pacjentów z del17p/mTP53 powtarzanie chemioimmunoterapii nie ma zastosowania, gdyż terapia ta nie jest zalecana w tej grupie chorych nawet w pierwszej linii leczenia.

W przypadku braku dostępu do terapii celowanych możliwości terapeutyczne pacjentów opornych/nawrotowych (niezależnie od obecności del17p/mTP53) są istotnie ograniczone i brak jest jednolitego standardu. Pojedyncze wytyczne wymieniają monoterapię przeciwciałami anti-CD20, wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP, *high dose methylprednisolone*) w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, lenalidomid lub alemtuzumab z lub bez rytuksymabu oraz schemat RCD. Wszystkie powyższe opcje cechują się jednak niepotwierdzoną skutecznością, a dodatkowo

<sup>3</sup> W Polsce podejście to nie jest praktykowane, ze względu na brak wskazania rejestracyjnego oraz ograniczenia programu lekowego.



alemtuzumab nie jest dostępny komercyjnie, a schemat RCD wykorzystywany jest jako leczenie objawowe.

Wobec powyższych informacji, w dalszych częściach analizy jako potencjalne komparatory dla zanubrutynibu w II i kolejnych liniach leczenia zostaną rozważone schematy zalecane przez wytyczne oparte o następujące grupy leków i substancje czynne:

- inhibitory BTK: **akalabrutynib, ibrutynib**;
- antagoniści BCL2: **wenetoklaks**;
- inhibitory PI3K: **idelalizyb, duwelizyb**;
- przeciwciała anti-CD20: **obinutuzumab, rytuksymab**
- leki immunomodulujące: **lenalidomid**;
- chemioterapeutyki: **bendamustyna**;
- kortykosterydy: **metyloprednizolon**.

Pozostałe substancje czynne wymieniane przez wytyczne nie będą rozważane, ze względu na brak zarejestrowanych produktów leczniczych w tym wskazaniu (alemtuzumab) lub stosowanie w ramach leczenia objawowego (deksametazon, cyklofosfamid).

Tabela 16.  
Schematy terapeutyczne zalecane u pacjentów z ██████████

Terapia	BRAK del17p i/lub mTP53					OBECNOŚĆ del17p i/lub mTP53				
	PTHIT/ PALG	PTOK	ESMO	NCCN	BSH	PTHIT/ PALG	PTOK	ESMO	NCCN	BSH
<b>Schematy oparte o terapie celowane</b>										
Akalabrutynib	✓✓[bd]	-	✓✓✓[I,A]	✓✓✓(e)[1]	✓✓[IB]	✓✓[bd]	-	✓✓[I,A]	✓✓✓[1]	✓✓[IB]
Duwelizyb	-	-	-	✓✓[2A]	-	-	-	-	✓✓[2A]	-
Ibrutynib	✓✓[bd]	✓✓[bd]	✓✓[I,A]	✓✓[1]	✓✓[IB]	✓✓[bd]	✓✓[bd]	✓✓[I,A]	✓✓[1]	✓✓[IB]
Idelalizyb	-	-	-	✓✓[2B]	-	-	-	-	✓✓(i)	-
Idelalizyb+rytuksymab	✓✓[bd]	✓✓[bd]	✓✓[I,B]	✓✓[2B]	✓✓(n) [IIB]	✓✓[bd]	✓✓[bd]	✓✓[II,B]	✓✓(i)	✓✓(n) [IIB]
Wenetoklaks	✓✓(a) [bd]	✓✓(b) [bd]	✓✓(a,b) [III,B]	✓✓[2A]	✓✓[IB]	✓✓[bd]	✓✓(c) [bd]	✓✓(b) [III,B]	✓✓✓[2A]	✓✓[IB]
Wenetoklaks+obintuzumab	-	-	-	✓(f) [2A]	-	-	-	-	-	-
Wenetoklaks+rytuksymab	✓✓[bd]	-	✓✓✓(d) [I,A]	✓✓✓[1]	✓✓[IB]	✓✓[bd]	-	✓✓(d) [I,A]	✓✓✓[1]	✓✓[IB]
Zanubrutynib	-	-	-	✓✓✓(e)[1]	-	-	-	-	✓✓✓[1]	-
<b>Immunoterapia</b>										
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	✓(h) [bd]	✓(j,h) [bd]	-	✓✓(h)[2A]	-
Alemtuzumab+rytuksymab	-	-	-	-	-	✓(h) [bd]	-	-	✓✓(h)[2A]	-
Lenalidomid	-	-	-	✓✓[2A]	-	-	-	-	✓✓[2A]	-
Lenalidomid+rytuksymab	-	-	-	✓✓[2A]	-	-	-	-	✓✓[2A]	-
Obinutuzumab	-	-	-	✓✓[2A]	-	-	-	-	-	-
Rytuksymab	-	✓(j,k) [bd]	-	-	-	-	✓(j) [bd]	-	-	-
<b>Chemoimmunoterapia</b>										
Bendamustyna+rytuksymab	✓(j) [bd]	✓✓[bd]	-	✓✓(g) [2A, 2B]	-	-	-	-	-	-
FCR	-	-	-	✓✓(m)	-	-	-	-	-	-
<b>Schematy oparte o kortykosterydy</b>										
HDMP+rytuksymab	-	✓(j,k) [bd]	-	✓✓[2B]	-	✓(j) [bd]	-	-	✓✓[2A]	-
HDMP+obinutuzumab	-	-	-	✓✓[2B]	-	-	-	-	-	-

Terapia	BRAK del17p i/lub mTP53					OBECNOŚĆ del17p i/lub mTP53				
	PTHIT/ PALG	PTOK	ESMO	NCCN	BSH	PTHIT/ PALG	PTOK	ESMO	NCCN	BSH
RCD	-	✓(j,k,l) [bd]	-	-	-	-	-	-	-	-

✓ – możliwe do zastosowania; ✓✓ – zalecane; ✓✓✓ – zalecane po BTKi i wenetoklaksie; ✓✓✓✓ – preferowane

W nawiasie kwadratowym przedstawiono siłę rekomendacji i dowodów naukowych: PTHIT-PALG, PTOK – brak siły rekomendacji; ESMO: 1 – dowody z co najmniej jednej, dużego randomizowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych, randomizowanych badań, bez heterogeniczności, małe randomizowane badanie z podejrzanym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna), prospektywne badania kohortowe; A – silne dowody na skuteczność kliniczną, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie zalecane; NCCN: 1 – w oparciu o dowody naukowe wysokiego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa, 2A – w oparciu o dowody naukowe niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa, 2B – w oparciu o dowody naukowe niższej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; BSH: 1 – rekomendacja silna, korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania lub odwrotnie, B – umiarkowane dowody naukowe, dowody pochodzące z badań randomizowanych z istotnymi ograniczeniami (np. niespójne wyniki, uchybienia metodologiczne) lub bardzo silne dowody niższego poziomu; dalsze badania mogą mieć wpływ na pewność wyników i ocenę korzyści/ryzyka

a) W przypadku nawrotu do 36 mies. od rozpoczęcia pierwszej linii.

b) W przypadku pacjentów po niepowodzeniu immunochemioterapii i BCRi.

c) W przypadku pacjentów, dla których leczenie BCRi nie powiodło się lub jest nieodpowiednie.

d) Terapia preferowana po ibrutynibie.

e) Obecnie brak dowodów, że terapia ta jest odpowiednia dla pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu. Można jednak ją stosować w przypadku pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w wyniku terapii ibrutynibem, ale zaprzestających jej z powodu nietolerancji.

f) Jedynie w przypadku nawrotu po długim okresie remisji po zastosowaniu tej terapii w pierwszej linii.

g) Schemat niezalecany dla pacjentów z grupy niekwalifikujących się do jakiegokolwiek chemioterapii (*frail*).

h) Opcja niedostępna komercyjnie i mniej skuteczna w przypadku choroby węzłowej.

i) Dla pacjentów, dla których byłaby odpowiednia monoterapia rytuksymabem, ze względu na choroby współ istniejące (klirens kreatyniny <60 ml/min, neutropenia lub trombocytopenia stopnia ≥3 z powodu wcześniejszego leczenia cytotoksycznego).

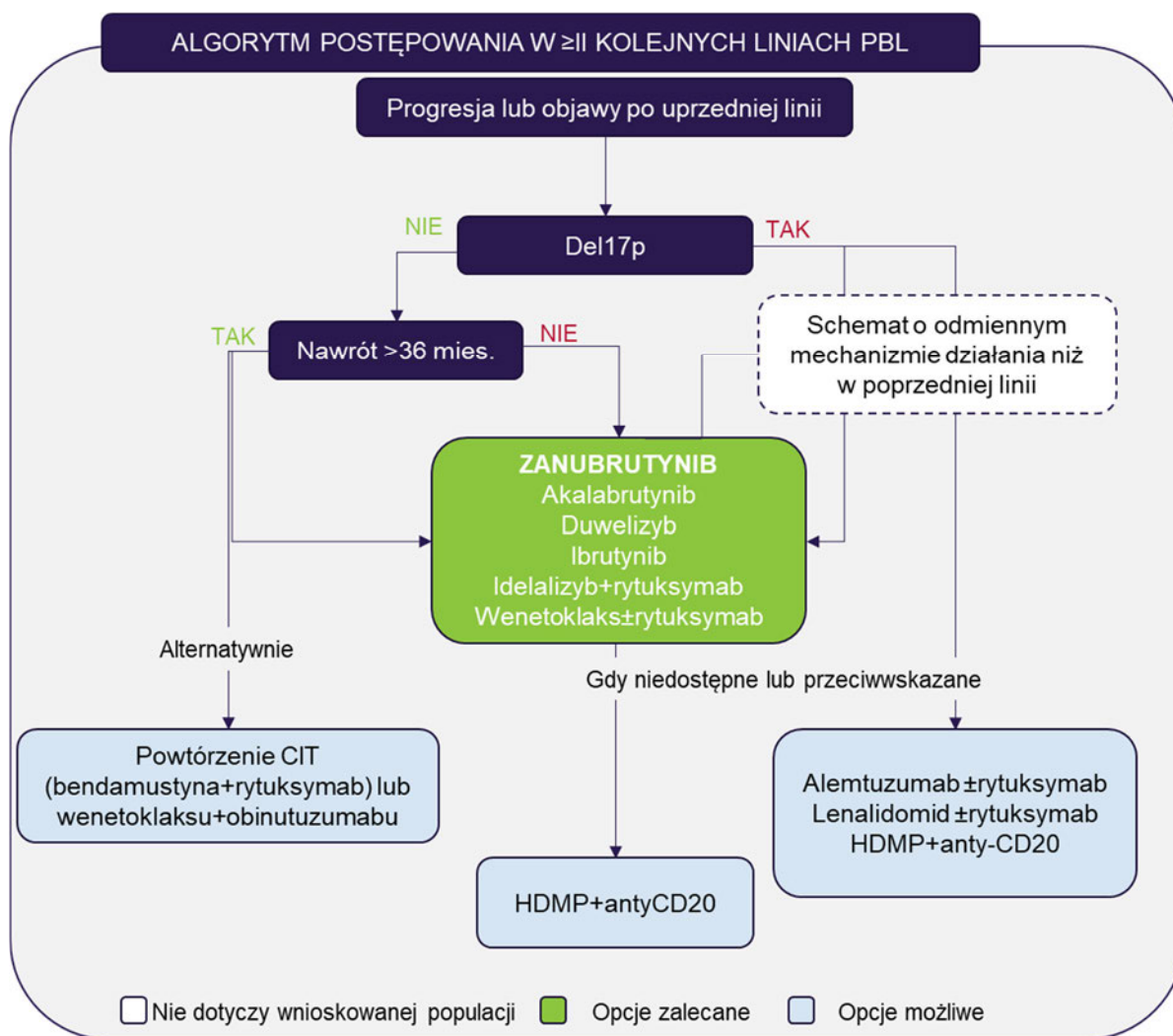
j) Jedynie w przypadku braku dostępu do terapii celowanych.

k) Dla pacjentów niekwalifikujących się do mielosupresyjnej chemioterapii.

l) Do leczenia autoimmunologicznych cytopenii.

m) Jedynie dla pacjentów w wieku <65 lat bez chorób współ istniejących.

Rysunek 11  
Uproszczony algorytm postępowania w populacji pacjentów [REDAKTOWANE]



## PODSUMOWANIE

1. Podstawowym celem terapeutycznym u pacjentów z PBL jest poprawa jakości i przedłużenie życia oraz kontrola progresji choroby.
2. Wybór terapii jest uzależniony od wielu czynników, do których należą m.in. wiek, ogólny stan sprawności pacjenta, obecność zaburzeń cytogenetycznych i chorób współistniejących, a u pacjentów opornych/nawrotowych – również rodzaj uprzedniego leczenia i czas trwania remisji.
3. Niezależnie od linii leczenia, terapię przeciwnowotworową rozpoczyna się u pacjentów z chorobą objawową lub jej progresją (według klasyfikacji oceny stopnia zaawansowania klinicznego Rai/Binet).
4. U pacjentów [REDAKTOWANE]:

- a. w przypadku dostępności preferowana jest terapia celowana, tj. monoterapia inhibitorami BTK (zanubrutynib – kategoria 1 NCCN, akalabrutynib, ibrutynib,) lub wenetoklaks z obinutuzumabem. Ponadto zalecane przez wytyczne są również skojarzone terapie celowane.
  - b. w przypadku braku dostępności terapii celowanych u pacjentów bez del17/mTP53 w wieku >65 lat lub nawracającymi infekcjami można rozważyć chemioimmunoterapię bendamustyną z rytuksymabem, natomiast u pacjentów z chorobami współistniejącymi chlorambucyl z przeciwciałem anti-CD20. Inne opcje (monoterapia przeciwciałami anti-CD, chemioterapia jednoskładnikowa, schematy oparte o kortykosterydy) można rozważać wyłącznie, gdy powyższe terapie są niedostępne lub przeciwwskazane.
5. U pacjentów [REDACTED] również zalecana jest terapia celowana, tj. monoterapia inhibitorami BTK (zanubrutynib – kategoria 1 NCCN, akalabrutynib, ibrutynib) lub wenetoklaks z rytuksymabem, przy czym w II linii należy wybrać lek o alternatywnym mechanizmie działania. Wśród zalecanych terapii znajdują się także idelalizyb z rytuksymabem oraz duwelizyb. Dodatkowo u pacjentów bez del17p/mTP53 po długim czasie remisji można także powtórzyć chemioimmunoterapię opartą o bendamustynę i rytuksymab. Zastosowanie innych opcji (immunoterapia, schematy oparte o kortykosterydy) ograniczone jest do braku dostępu do terapii celowanych lub wyczerpania innych możliwości terapeutycznych.
6. Jako potencjalne komparatory w analizach HTA u pacjentów [REDACTED] [REDACTED] będą rozważane zalecane przez wytyczne schematy oparte o **akalabrutynib, ibrutynib, wenetoklaks, idelalizyb, obinutuzumab, rytuksymab, ofatumumab, bendamustynę, chlorambucyl, cyklofosfamid oraz wysokie dawki metyloprednizolonu.**
7. Jako potencjalne komparatory w analizach HTA u pacjentów [REDACTED] będą rozważane zalecane przez wytyczne schematy oparte o **akalabrutynib, ibrutynib, wenetoklaks, idelalizyb, duwelizyb, obinutuzumab, rytuksymab, lenalidomid, bendamustynę, oraz wysokie dawki metyloprednizolonu.**

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Status refundacyjny w Polsce

Poniżej przedstawiono podsumowanie statusu refundacyjnego w Polsce dla terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu populacji [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe zestawienie informacji nt. aktualnego statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego dla substancji czynnych, wchodzących w skład poszczególnych schematów przedstawiono w Aneksie (Rozdz.A.1, Tabela 36).

#### POPULACJA [REDACTED]

Zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym [60], w populacji pacjentów [REDACTED] obecnie refundowane są następujące terapie celowane: **wenetoklaks z obinutuzumabem, ibrutynib w monoterapii oraz akalabrutynib w monoterapii** (w ramach programu lekowego B.79), a także chemioimmunoterapia z wykorzystaniem, **chlorambucylu z obinutuzumabem** (w ramach programu lekowego B.79) **lub rytuksymabem, bendamustyny z rytuksymabem** oraz **chlorambucylu i cyklofosfamidu** (w ramach katalogu chemioterapii). Rytuksymab podlega finansowaniu w ramach katalogu chemioterapii, jednak zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym może być on stosowany w skojarzeniu z chemioterapią lub terapią celowaną [60]. Refundacja terapii celowanych ograniczona jest do chorych, spełniających kryteria kwalifikacji do programu B.79. W przypadku wenetoklaksu i obinutuzumabu wymagany jest klirens kreatyniny  $<70$  ml/min lub CIRS  $>6$ , natomiast akalabrutynib i ibrutynib podlegają refundacji wyłącznie u chorych z obecnością del17p/mTP53 lub niezmutowanym statusem IGVH. Finansowanie pozostałych refundowanych substancji nie jest ograniczone dodatkowymi kryteriami. Inne schematy terapeutyczne niż ww., zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej nie podlegają obecnie refundacji (Tabela 17).

#### POPULACJA [REDACTED]

W populacji [REDACTED] obecnie refundowane są: **ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem** (w ramach programu lekowego B.79) oraz **bendamustyna z rytuksymabem** (w ramach katalogu chemioterapii). Ponadto refundowany w ramach katalogu chemioterapii jest również rytuksymab, jednak zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym może być on stosowany w skojarzeniu z chemioterapią lub terapią celowaną [60]. Wskazanie refundacyjne akalabrutynibu ograniczone jest do pacjentów z del17p/mTP53 oraz do pacjentów bez del17p/mTP53 pod warunkiem nawrotu lub progresji choroby po schemacie wenetoklaksu z przeciwciałem anti-CD20, lub przeciwwskazań do jego stosowania, lub toksyczności uniemożliwiającej kontynuację tego

schematu. Z kolei wenetoklaks w monoterapii refundowany jest u chorych z del17p/mTP53, po niepowodzeniu ibrutynibu. Ibrutynib i wenetoklaks z rytuksymabem finansowane są u wszystkich chorych z oporną/nawrotową PBL spełniających ogólne kryteria kwalifikacji do programu, natomiast wskazanie refundacyjne bendamustyny jest ograniczone do chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny. Pozostałe schematy (inne niż ww.) zalecane przez wytyczne nie podlegają obecnie refundacji (Tabela 17).

Tabela 17.  
Podsumowanie statusu refundacyjnego schematów terapeutycznych zalecanych w PBL [60]

Schemat terapeutyczny	Zalecane		Refundacja	
	Zalecane	Refundacja	Zalecane	Refundacja
<b>Schematy oparte o terapie celowane</b>				
Akalabrutynib	TAK	TAK <sup>a</sup> – WLR B.79	TAK	TAK <sup>c</sup> – WLR B.79
Akalabrutynib+obinutuzumab	TAK	NIE	NIE	Nie dotyczy
Duwelizyb	NIE	Nie dotyczy	TAK	NIE
Ibrutynib	TAK	TAK <sup>a</sup> – WLR B.79	TAK	TAK <sup>d</sup> – WLR B.79
Ibrutynib+rytuksymab	TAK	NIE	NIE	Nie dotyczy
Ibrutynib+obinutuzumab	TAK	NIE	NIE	Nie dotyczy
Ibrutynib+wenetoklaks	TAK	NIE	NIE	Nie dotyczy
Idelalizyb	NIE	NIE	TAK	NIE
Idelalizyb+rytuksymab	TAK	NIE	TAK	NIE
Wenetoklaks	TAK	NIE	TAK	TAK <sup>e</sup> – WLR B.79
Wenetoklaks+obinutuzumab	TAK	TAK <sup>b</sup> – WLR B.79	TAK	NIE
Wenetoklaks+rytuksymab	NIE	Nie dotyczy	TAK	TAK <sup>d</sup> – WLR B.79
Zanubrutynib	TAK	NIE	TAK	NIE
<b>Chemioimmunoterapia</b>				
Bendamustyna+rytuksymab	TAK	TAK – WLR C.67 i C.51	TAK	TAK <sup>f</sup> – WLR C.67 i C.51
Bendamustyna+obinutuzumab	TAK	NIE	NIE	Nie dotyczy
Chlorambucyl+obinutuzumab	TAK	TAK <sup>b</sup> – WLR B.79	NIE	Nie dotyczy
Chlorambucyl+rytuksymab	TAK	TAK – WLR C.8 i C.51	NIE	Nie dotyczy
Chlorambucyl+ofatumumab	TAK	NIE	NIE	Nie dotyczy
<b>Chemioterapia</b>				
Chlorambucyl	TAK	TAK – WLR C.8	NIE	Nie dotyczy
Cyklofosfamid	TAK	TAK – WLR C.13	NIE	Nie dotyczy
<b>Immunoterapia</b>				
Lenalidomid	NIE	Nie dotyczy	TAK	NIE
Lenalidomid+rytuksymab	NIE	Nie dotyczy	TAK	NIE
Obinutuzumab	TAK	NIE	TAK	NIE
Rytuksymab	TAK	TAK <sup>g</sup> – WLR C.51	TAK	TAK <sup>g</sup> – WLR C.51
<b>Schematy oparte o kortykosterydy</b>				
HDMP+obinutuzumab	TAK	NIE	TAK	NIE
HDMP+rytuksymab	TAK	NIE	TAK	NIE

STAN AKTUALNY NA: 1 czerwca 2023 r.

a) U pacjentów z del17p/mTP53 i/tub niezmutowanym statusem IGVH.

- b) U pacjentów z klirensiem kreatyniny <70 ml/min lub CIRS >6.
- c) U pacjentów z del17p/mTP53 lub bez del17p/mTP53 pod warunkiem progresji/nawrotu po schemacie wenetoklaks z przeciwciałem anti-CD20, przeciwwskazaniami do tego schematu lub toksycznością uniemożliwiającą dalszą kontynuację.
- d) U pacjentów poddanych co najmniej 1 linii leczenia bez względu na del17p/mTP53.
- e) U pacjentów z del17p/mTP53 po niepowodzeniu ibrutynibu.
- f) U pacjentów w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny.
- g) Według wskazania rejestracyjnego – wyłącznie z chemioterapią.

## 4.2. Rekomendacje finansowe

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania leku Brukinsa®. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH), Holandii (ZN), Hiszpanii (AETS), Włoch (Agenas), Szwecji (SBU) oraz Luksemburga (MSS).

W większości analizowanych agencji HTA trwają prace nad przygotowaniem rekomendacji w sprawie finansowania zanubrutynibu u pacjentów z PBL (Tabela 18).

W marcu 2023 r. australijska agencja PBAC wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania zanubrutynibu u pacjentów z oporną/nawrotową PBL, u których leczenie lub ponowne leczenie z wykorzystaniem analogów puryn jest nieodpowiednie. Uzasadnieniem rekomendacji było wystarczające udokumentowanie, iż zanubrutynib jest opcją terapeutyczną nie gorszą niż ibrutynib oraz akalabrutynib w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, w oparciu o badania kliniczne oraz przeprowadzone porównania pośrednie. Agencja uznała, że refundacja zanubrutynibu jest kosztowo-efektywna, pod warunkiem minimalizacji kosztów zanubrutynibu do najtańszej alternatywy, tj. ibrutynibu i akalabrutynibu. Ponadto stwierdzono, że aby koszt zanubrutynibu był równoważny z kosztem terapii alternatywnych, zanubrutynib powinien dołączyć do obowiązującego porozumienia w sprawie instrumentu podziału ryzyka [62].

W maju 2023 r. niemiecka agencja IQWiG wydała opinię w sprawie dodatkowej korzyści klinicznej u pacjentów leczonych zanubrutynibem w populacji z uprzednio nieleczoną oraz oporną/nawrotową PBL. Zgodnie z oceną agencji stosowanie zanubrutynibu u pacjentów uprzednio nieleczonych z genetycznymi czynnikami ryzyka, u których terapia schematem FCR jest nieodpowiednia może być związane z dodatkowymi korzyściami klinicznymi. Podobnie w przypadku pacjentów opornych/nawrotowych, u których nie stosowano dotychczas inhibitorów BTK i/lub BCL-2 zidentyfikowano potencjalne dodatkowe korzyści kliniczne (<65 lat: duże, ≥65 lat). W pozostałych podgrupach pacjentów z PBL nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych związanych z zastosowaniem zanubrutynibu.



Tabela 18.

Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania zanubrutynibu w populacji [redacted]

AOTMIT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	IQWiG	ZN	AETS	Agenas	SBU	MSS
[redacted]											
BR	W toku [63]	BR	W toku [64]	[redacted]	BR	DK [65]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	PR <sup>a</sup>
[redacted]											
BR	W toku [66]	BR	W toku [64]	PR [62]	BR	DK [67]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	PR <sup>a</sup>

BR – brak rekomendacji, DK – zidentyfikowane dodatkowe korzyści kliniczne; PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja

[redacted]

### 4.3. Proponowany program lekowy [dane poufne]

The table is a complex grid with approximately 3-4 columns and 10-12 rows. The content is almost entirely obscured by black redaction bars. The only legible text is the section header above it, which indicates that the data is confidential. The table appears to be a detailed schedule or list of medications, possibly including drug names, dosages, and frequencies, but the specific information is hidden.

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



## 5. Aktualna praktyka kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED] Do opisu ww. praktyki wykorzystano także dostępne dane NFZ, dotyczące realizacji aktualnych programów lekowych w leczeniu PBL.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 5.2. Realizacja programów lekowych w PBL

### STAN NA GRUDZIEŃ 2022 R.

Do końca 2022 r. leczenie PBL było realizowane w ramach 3 programów lekowych, tj.

- B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”;
- B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”;
- B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD 10: C.91.1)”.

Dla pacjentów uprzednio nieleczonych i niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR dostępne były programy B.79 dla obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem oraz B.103 dla wenetoklaksu podawanego w terapii skojarzonej z obinutuzumabem. W obydwu przypadkach najważniejszymi kryteriami kwalifikacji do programów była obecność schorzeń współistniejących, tj. klirens kreatyniny  $<70$  ml/min lub CIRS  $>6$ , przy stanie sprawności ogólnej wg WHO = 1.

Dedykowane pacjentom opornym/nawrotowym leczenie realizowano w programach lekowych B.92, w którym podawano ibrutynib oraz B.103, w ramach którego możliwe było stosowanie wenetoklaksu w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem. Leczenie ibrutynibem oferowano pacjentom z del17p/mTP53 lub bez del17p/mTP53, pod warunkiem uprzedniego leczenia schematami opartymi o wenetoklaks. Z kolei wenetoklaksem w monoterapii mogli być leczeni wyłącznie pacjenci z del17p/mTP53 po niepowodzeniu ibrutynibu. Do terapii wenetoklaksem i rytuksymabem mogli zostać zakwalifikowani pacjenci poddani co najmniej 1 linii leczenia bez względu na obecność del17p/mTP53. Najważniejsze informacje nt. powyższych programów lekowych zebrano w tabeli poniżej (Tabela 22).

Zgodnie z danymi NFZ, w 2021 r. najwięcej pacjentów z PBL było leczonych ibrutynibem w ramach programu B.92 (711 chorych), w drugiej kolejności – wenetoklaksem w programie B.103 (644 chorych). Obinutuzumab był podawany u 361 pacjentów z programu lekowego B.79 (Wykres 8) [57]. Dane za I połowę 2022 r. wskazują na znaczący wzrost liczby pacjentów leczonych wenetoklaksem (o 266 chorych), co spowodowane było najpewniej poszerzeniem wskazania refundacyjnego tego leku na pierwszą linię w listopadzie 2021 r. (Wykres 8). Ze względu na łączny sposób zbierania danych, nie jest jednak możliwe określenie liczby pacjentów stosujących poszczególne schematy wenetoklaksu (monoterapia, skojarzenie z obinutuzumabem lub rytuksymabem).

### STAN NA STYCZEŃ 2023 R.

W styczniu 2023 r. leki znajdujące się dotychczas w trzech różnych programach lekowych zostały ujęte w jednym kompleksowym programie B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1). Jednocześnie w ramach ww. programu rozszerzono kryteria kwalifikacji do leków dotychczas refundowanych oraz wprowadzono do programu nową substancję czynną (akalabrutynib).

Dotychczasowa populacja docelowa dla leków przeznaczonych do leczenia I linii, tj. wenetoklaksu i obinutuzumabu uległa poszerzeniu, które polega na rezygnacji z zapisu dotyczącego stanu sprawności

ogólnej WHO = 1. Obecnie do ww. terapii mogą być kwalifikowani chorzy z CIRS >6 lub klirensem kreatyniny <70 ml/min ze stanem sprawności ogólnej WHO ≤2. Ponadto program lekowy dla populacji uprzednio nieleczonej rozszerzono o dwie nowe opcje terapeutyczne, które zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mogą być stosowane u pacjentów z del17p/mTP53 lub niezmutowanym statusem IGVH (tj. akalabrutynib i ibrutynib).

W przypadku pacjentów opornych/nawrotowych, kryteria kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z rytuksymabem oraz wenetoklaksem w monoterapii pozostały bez zmian. Populację docelową dla ibrutynibu poszerzono, dopuszczając jego stosowanie u wszystkich pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia, niezależnie od statusu del17p/mTP53 i rodzaju wcześniejszej terapii. Nowością w programie jest możliwość leczenia akalabrutynibem u pacjentów z del17p/mTP53, a także pacjentów bez del17p/mTP53, pod warunkiem progresji/nawrotu choroby po leczeniu z wykorzystaniem wenetoklaksu z przeciwciałem anti-CD20, przeciwwskazań do tego schematu lub toksyczności uniemożliwiającej dalsze leczenie tym schematem.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje nt. uaktualnionego programu lekowego (Tabela 23).



Tabela 22.  
Podsumowanie dostępnych w Polsce do końca 2022 r. programów lekowych dla PBL

Program lekowy	Schemat leczenia	Kryteria włączenia	Czas trwania terapii
<b>Programy lekowe dla pacjentów uprzednio nieleczonych z przeciwwskazaniami do leczenia schematem FCR</b>			
B.79	Chlorambucyl +obinutuzumab	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną PBL spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>brak wcześniejszego leczenia PBL</li> <li>przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny                             <ol style="list-style-type: none"> <li>CrCl (Creatine Clearance): &gt;30ml/min oraz &lt; 70 ml/min lub</li> <li>liczba punktów wg skali CIRS &gt; 6;</li> </ol> </li> <li>stan sprawności według WHO: 1;</li> <li>obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg iwCLL</li> <li>ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.</li> </ol>	Maksymalnie 6 cykli leczenia po 28 dni
B.103	Wenetoklaks +obinutuzumab	<p>Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem PBL, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg iwCLL;</li> <li>brak wcześniejszego leczenia PBL;</li> <li>wyniki parametrów:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>CrCl (klirens kreatyniny): &gt;30ml/min oraz &lt; 70 ml/min lub</li> <li>liczba punktów wg skali CIRS &gt; 6;</li> </ol> </li> <li>stan sprawności wg WHO: 1;</li> <li>ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych;</li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i obinutuzumabu, które wynają z ChPL.</li> </ol>	Maksymalnie: 12 cykli po 28 dni (6 pierwszych cykli VEN + OBI, kolejne 6 cykli VEN w monoterapii).

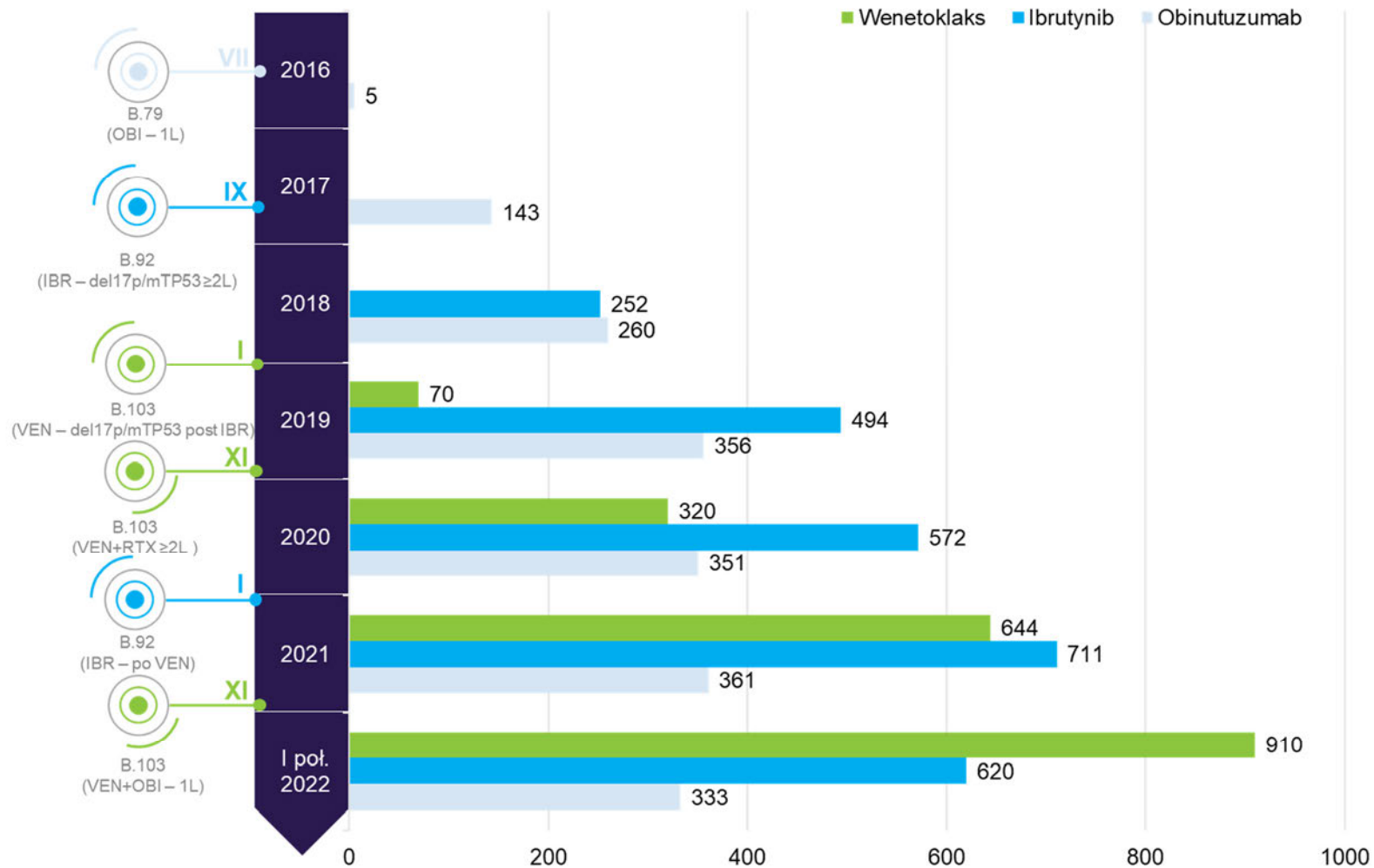
Program lekowy	Schemat leczenia	Kryteria włączenia	Czas trwania terapii
<b>Programy lekowe dla pacjentów opornych/nawrotowych</b>			
B.92	Ibrutynib	<p>Chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej PBL, którzy spełniają łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 r.ż.</li> <li>obecność delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53;</li> <li>stan sprawności według WHO 0 – 2;</li> </ol>	<p>Leczenie powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z ChPL.</p>
		<p>Chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej PBL, którzy spełniają łącznie poniższe kryteria (1-3):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 r.ż.</li> <li>brak delekcji 17 p i/lub mutacji w genie TP53;</li> <li>stan sprawności według WHO 0 – 2; oraz jedno z poniższych kryteriów:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20</li> <li>przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,</li> <li>jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,</li> <li>aktywne, ciężkie zakażenia,</li> <li>stan silnie obniżonej odporności,</li> <li>nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,</li> <li>aktywne zapalenie wątroby typu B.</li> </ul> </li> </ol> </li> </ol> <p>u chorych z wczesnym nawrotem PBL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) a bo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20.</li> </ol>	
	Wenetoklaks +rytuksymab	<p>Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem PBL, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>stan sprawności wg WHO 0–2;</li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z odpowiednich ChPL;</li> <li>leczeni uprzednio co najmniej jedną linią terapii, bez względu na status del17p lub mTP53;</li> </ol>	<p>Maksymalnie: do 24 miesięcy (6 pierwszych cykli VEN + RTX, następnie VEN w monoterapii)</p>
B.103	Wenetoklaks	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną PBL, spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <p>A.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>obecność wskazań do leczenia wg iwCLL;</li> <li>pacjenci z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie brutynibem;</li> <li>brak przeciwwskazań wynikających z ChPL. LUB</li> </ol> <p>B.</p> <p>Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie wenetoklaksem w ramach innych źródeł finansowania pod warunkiem spełnienia kryteriów kwalifikacji (pkt A) przed pierwszorazowym podaniem wenetoklaksu.</p>	<p>Czas trwania leczenia określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia (nieakceptowalna toksyczność, progresja choroby, ciąża lub karmienie piersią, rezygnacja pacjenta)</p>

Tabela 23.  
Podsumowanie programu lekowego dla PBL obowiązującego od 1 stycznia 2023 r.

Program lekowy	Schemat leczenia	Kryteria włączenia	Czas trwania terapii
<b>Kryteria wspólne dla wszystkich leków i subpopulacji</b>			
B.79	Wszystkie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności według WHO: 0-2;</li> <li>3) rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>4) obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL));</li> <li>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>6) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>8) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</li> </ol>	Nie dotyczy
<b>Kryteria dodatkowe dla populacji uprzednio nieleczonej z przeciwwskazaniami do schematu FCR</b>			
	Ibrutinib	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>2. udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV.</li> </ol>	Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wystąpienia innych kryteriów wykluczenia
	Akalabrutynib	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>2. udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV.</li> </ol>	Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wystąpienia innych kryteriów wykluczenia
B.79	Chlorambucyl +obinutuzumab	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</li> <li>2. wyniki parametrów – CrCl (klirens kreatyniny): &gt; 30ml/min oraz &lt; 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS &gt; 6;</li> <li>3. ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyn ku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych;</li> <li>4. przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.</li> </ol>	Maksymalnie 6 cykli po 28 dni
	Wenetoklaks +obinutuzumab	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</li> <li>2. wyniki parametrów – CrCl (klirens kreatyniny): &gt; 30ml/min oraz &lt; 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS &gt; 6;</li> <li>3. ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyn ku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.</li> </ol>	Maksymalnie: 12 cykli po 28 dni (6 pierwszych cykli VEN + OBI, kolejne 6 cykli VEN w monoterapii)

Program lekowy	Schemat leczenia	Kryteria włączenia	Czas trwania terapii
<b>Kryteria dodatkowe dla populacji odpornej/nawrotowej</b>			
Wenetoklaks +rytuksymab		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</li> <li>2. stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</li> </ol>	Maksymalnie: do 24 miesięcy (6 pierwszych cykli VEN + RTX, następnie VEN w monoterapii)
Ibrutynib		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</li> <li>2. stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</li> </ol>	Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wystąpienia innych kryteriów wykluczenia
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</li> <li>2. udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</li> </ol>	
<b>LUB</b>			
<b>B.79</b>			
Akalabrutynib		<ol style="list-style-type: none"> <li>3. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</li> <li>4. spełnienie jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CD20, lub</li> <li>b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anty-CD20), lub</li> <li>c) toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20.</li> </ol> </li> </ol>	Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wystąpienia innych kryteriów wykluczenia
Wenetoklaks		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. niepowodzenie po leczeniu ibrutynibem;</li> <li>2. udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</li> </ol>	Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wystąpienia innych kryteriów wykluczenia

**Wykres 8.**  
**Liczba pacjentów w programach lekowych B.79, B.92 oraz B.103 w latach 2016–2022 r. oraz daty najważniejszych zmian w programach**



1L – pierwsza linia; ≥2L – druga i kolejne linie; IBR – ibrutynib; OBI – obinutuzumab; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca, aktualna praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [69, 70].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów [REDACTED] [REDACTED] leczenie powinno być prowadzone z wykorzystaniem inhibitorów BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib) lub wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem. W przypadku braku dostępu do terapii celowanych można rozważyć zastosowanie chemioimmunoterapii opartej o bendamustynę lub chlorambucyl w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab). W indywidualnych przypadkach, w tym przede wszystkim w sytuacjach niedostępności terapii celowanych lub obecności przeciwwskazań do nich można podjąć leczenie innymi schematami, o niższej lub niepotwierdzonej skuteczności, w tym chemioterapię jednoskładnikową (chlorambucyl, cyklofosfamid), monoterapię przeciwciałami anti-CD20 lub schematy oparte o kortykosterydy.

Spośród schematów zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej, obecnie u pacjentów [REDACTED] [REDACTED] obecnie refundacji w Polsce podlegają:

- wenetoklaks z obinutuzumabem
- akalabrutynib,
- ibrutynib,
- bendamustyna z rytuksymabem,
- chlorambucyl z obinutuzumabem,
- chlorambucyl z rytuksymabem,
- chlorambucyl w monoterapii
- cyklofosfamid w monoterapii.

Inne terapie nie są obecnie refundowane, wobec czego nie będą stanowiły komparatora w analizach HTA.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

Wobec powyższego jako komparatory dla zanubrutynibu [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] wybrano: ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks z obinutuzumabem oraz bendamustynę z rytuksymabem (komparatory główne) oraz chlorambucyl z rytuksymabem (komparator dodatkowy).

[REDAKTOWANE]

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż [REDAKTOWANE] w pierwszej kolejności preferowane są terapie celowane, tj. inhibitory BTK (akalabrutynib, zanubrutynib, ibrutynib) oraz wenetoklaks z rytuksymabem, przy czym w drugiej linii leczenia powinno wybierać się leki o odmiennym mechanizmie działania w porównaniu do pierwszej linii. Ponadto zalecane są również idelalizyb z rytuksymabem, duwelizyb oraz wenetoklaks w monoterapii. Chemioimmunoterapia zasadniczo nie jest zalecana, z wyjątkiem bendamustyny z rytuksymabem, u pacjentów bez del17p/mTP53, po długim czasie remisji. Stosowanie innych schematów (m.in. opartych o przeciwciała anti-CD20, wysokie dawki metyloprednizolonu) powinno być ograniczone do braku alternatywnych sposobów postępowania.

Spośród wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej terapii, obecnie refundacji w Polsce u pacjentów [REDAKTOWANE] podlegają jedynie:

- akalabrutynib,
- ibrutynib,
- wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem,
- bendamustyna z rytuksymabem oraz
- wenetoklaks w monoterapii.

Pozostałe zalecane przez wytyczne terapie nie są obecnie finansowane ze środków publicznych, wobec czego nie będą stanowiły komparatora w analizach HTA.

[REDAKTOWANE]

**Wobec powyższego komparatorami dla zanubrutynibu w [REDACTED] będą: ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks z rytuksymabem oraz bendamustyna z rytuksymabem (komparatory główne) oraz wenetoklaks w monoterapii (komparator dodatkowy).**



## 7. Definiowanie problemu decyzyjnego

### POPULACJA

### INTERWENCJA

Zanubrutynib (Brukinsa®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

### KOMPARATORY

Główne:

- ibrutynib,
- akalabrutynib,
- wenetoklaks z obinutuzumabem,
- bendamustyna z rytuksymabem.

Dodatkowe:

- chlorambucyl z rytuksymabem.

### PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe związane z:

- przeżyciem całkowitym,
- przeżyciem wolnym od progresji,
- odpowiedzią na leczenie i czasem jej trwania,

- jakością życia,
- bezpieczeństwem.

## **METODYKA**

- Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne,
- Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, *real world data*),
- Przeglądy systematyczne.



## **POPULACJA**



## **INTERWENCJA**

Zanubrutynib (Brukinsa®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

## **KOMPARATORY**

Główne:

- ibrutynib,
- akalabrutynib,
- wenetoklaks z rytuksymabem,
- bendamustyna z rytuksymabem.

Dodatkowe:

- wenetoklaks.

## **PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe związane z:

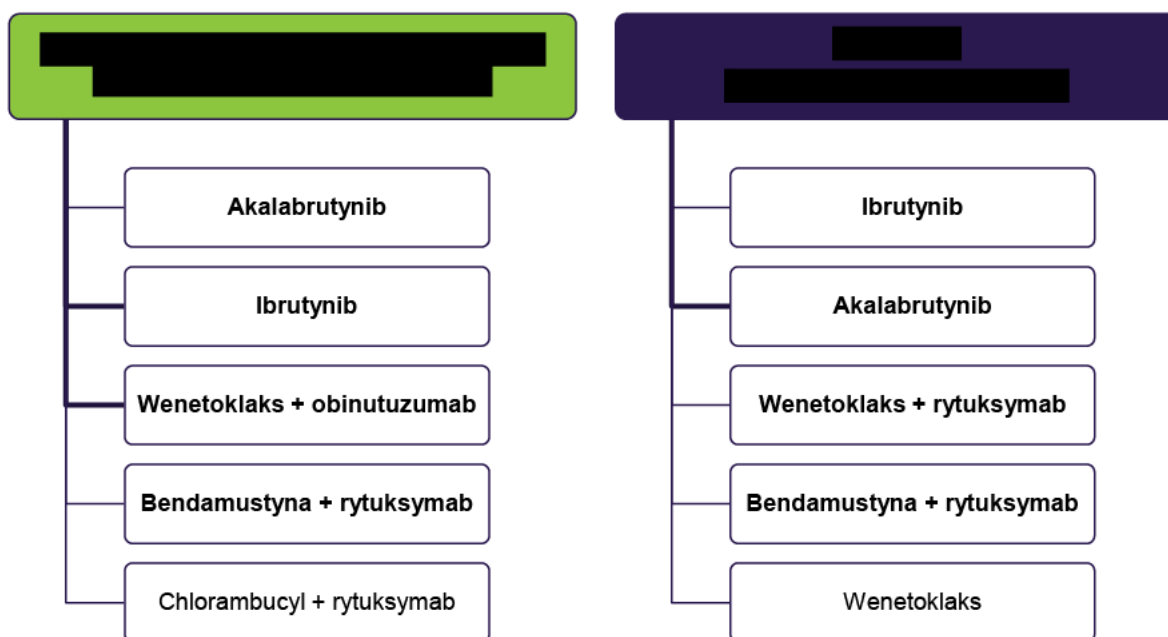
- przeżyciem całkowitym,
- przeżyciem wolnym od progresji,
- odpowiedzią na leczenie i czasem jej trwania,
- jakością życia,
- bezpieczeństwem.

## **METODYKA**

- Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne,
- Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, *real world data*),
- Przeglądy systematyczne.

## 8. Charakterystyka ocenianych interwencji

Poniżej przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (zanubrutynib) oraz substancji czynnych wchodzących w skład schematów terapeutycznych wybranych jako komparatory w analizach HTA, w zależności od linii leczenia.



Kolorem szarym oznaczono komparatory główne, białym – dodatkowe

### 8.1. Zanubrutynib

#### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Środki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona, kod ATC: L01EL03 [10].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Zanubrutynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), którego mechanizm działania polega na tworzeniu wiązań kowalencyjnych z resztami cysteiny w miejscu aktywnym BTK, co prowadzi do zahamowania aktywności enzymu. BTK jest cząsteczką sygnalizacyjną szlaku receptora antygenowego limfocytów B i receptorów cytokinowych. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do aktywacji szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji ww. komórek [10].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Zanubrutynib (produkt leczniczy Brukinsa®) w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL. Inne wskazania produktu obejmują leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma oraz chłoniakiem ze strefy brzeżnej [10].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie tym produktem leczniczym powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [10].

Zalecana całkowita dawka dobową zanubrutynibu wynosi 320 mg. Dawka dobową może być przyjmowana albo raz na dobę (cztery kapsułki 80 mg), albo podzielona na dwie dawki 160 mg dwa razy na dobę (dwie kapsułki 80 mg). Leczenie zanubrutynibem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [10].

## PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [10].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem zanubrutynibu zostały przedstawione poniżej (Tabela 24) [10].

Tabela 24.

Bardzo częste i częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych zanubrutynibem w badaniach klinicznych pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B [10]

Częstość występowania	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zawroty głowy, zasinienie (siłuczenie), krwotoki / krwiaki (krwiomocz), nadciśnienie tętnicze, kaszel, biegunka, zaparcia, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe (bóle stawów, bóle pleców), zmęczenie, zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, migotanie i trzepotanie przedsionków, wybroczyny, plamica, krwawy wylew podskórny, krwawienie z nosa, świąd, astenia, obrzęk obwodowy

## STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Brukinsa® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 22 listopada 2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii [71]. Dnia 15 listopada 2022 r. wskazanie rejestracyjne zostało poszerzone

o leczenie pacjentów z PBL [72]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [73].

#### **STATUS REFUNDACYJNY**

Obecnie zanubrutynib nie jest obecnie refundowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu [60].

#### **PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)**

- Brukinsa® (BeiGene Ireland Limited) [57, 73].

## **8.2. Akalabrutynib**

#### **GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA**

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EL02 [74].

#### **MECHANIZM DZIAŁANIA**

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem BTK, tworzącym wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do nieodwracalnej dezaktywacji BTK. BTK jest cząsteczką sygnałową BCR i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji [74].

#### **WSKAZANIA DO STOSOWANIA**

Akalabrutynib (produkt leczniczy Calquence®) jest wskazany:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej PBL,
- w monoterapii dorosłych pacjentów z PBL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię [74].

#### **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA**

Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [74].

Zalecana dawka wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin. Akalabrutynib jest podawany doustnie. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, przyjmując je z pokarmem lub bez pokarmu. Kapsułek nie należy rozgryzać, rozpuszczać

ani otwierać, ponieważ może to wpłynąć na wchłanianie produktu leczniczego w organizmie. Leczenie akalabrutynibem należy kontynuować do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności [74].

## PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [74].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem akalabrutynibu zostały przedstawiono poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.

Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonymi akalabrutynibem [74]

Częstość występowania	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, drugi pierwotny nowotwór złośliwy, neutropenia, niedokrwistość, ból głowy, zawroty głowy, wylewy podskórne, stłuczenie, wybroczyny punktowe, krwotok/krwiak, biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie oskrzeli, zakażenie wirusem opryszczki, nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak, SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry, małopłytkowość, migotanie/trzepotanie przedsionków, wybroczyny, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok śródczaszkowy, krwawienie z nosa, astenia

## STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Calquence® w leczeniu PBL został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia z dnia 5 listopada 2020 roku. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania [71, 74].

## STATUS REFUNDACYJNY

Akalabrutynib jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.79 – „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1) [57, 60].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Calquence® (AstraZeneca AB) [57, 73].

## 8.3. Bendamustyna<sup>4</sup>

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01A A09 [75–77].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Bendamustyna chlorowodorek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym. 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 [75–77].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Bendamustyna jest wskazana w leczeniu pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u pacjentów, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę. Ponadto wskazania rejestracyjne bendamustyny obejmują chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu oraz szpiczaka mnogiego [75–77].

### DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

W przypadku pacjentów z PBL zalecane jest podawanie bendamustyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1 i 2 cyklu; co 4 tygodnie, do maksymalnie 6 cykli. Produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut. Podawanie produktu leczniczego musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych [75–77].

### PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, okres karmienia piersią, ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl), żółtaczką, ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi [zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/μl i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/ μl, poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia, zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią, szczepienie przeciw żółtej febrze [75–77].

### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem bendamustyny zostały przedstawione poniżej (Tabela 26) [75–77].

<sup>4</sup> Opis charakterystyk przygotowano w oparciu o refundowane produkty lecznicze, z wyjątkiem sekcji preparatów dostępnych w Polsce.



Tabela 26.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych bendamustyną [75–77]

Częstość występowania	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	zakażenia NOK, zakażenia oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B), leukopenia NOK, trombocytopenia, limfopenia, ból głowy, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	zespół rozpadu guza, krwotok, niedokrwistość, neutropenia, reakcje nadwrażliwości NOK, bezsenność, zawroty głowy, zaburzenia czynności serca (kołatanie, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca), niedociśnienie/nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności płuc, biegunka, zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zaburzenia skórne NOK, pokrzywka, zanik miesiączki, ból, dreszcze, odwodnienie, jadłowstręt, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia

NOK – nieopisane w innej kategorii

## STATUS REJESTRACYJNY

Status rejestracyjny bendamustyny przedstawiono poniżej (Tabela 27) [71, 77].

## STATUS REFUNDACYJNY

Obecnie finansowaniu w PBL podlegają produkty lecznicze Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine Zentiva w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.67) [57, 60].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

Dostępne w Polsce preparaty bendamustyny przedstawiono poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.

Preparaty bendamustyny dostępne w Polsce [57, 73]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Przedłużenie pozwolenia	Kategoria dostępności
<b>Bendamustine Accord</b>	Accord Healthcare Ltd	05.11.2014	29.09.2021	Rp
<b>Bendamustine Glenmark</b>	Glenmark Pharmaceuticals s. r. o.	20.11.2015	10.09.2020	
<b>Bendamustine medac</b>	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	04.10.2016	09.07.2020	
<b>Bendamustine Zentiva</b>	Zentiva K.S.	17.03.2016	14.09.2021	

## 8.4. Chlorambucyl

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01AA02 [78].

## **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) [78].

## **WSKAZANIA DO STOSOWANIA**

Chlorambucyl (produkt leczniczy Leukeran®) wskazany jest do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Ponadto chlorambucyl jest wskazany w chorobie Hodgkina (ziarnicy złośliwej), niektórych postaciach nieziarnicznych chłoniaków złośliwych oraz w makroglobulinemii Waldenströma [78].

## **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA**

Chlorambucyl jest aktywnie działającym środkiem cytotoksycznym i powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu tego rodzaju leków. Podczas ustalania szczegółowego schematu leczenia należy korzystać z odpowiedniej literatury fachowej [78]. Szczegółowe dawkowanie w schematach z obinutuzumabem oraz wenetoklaksem przedstawiono w odpowiednich podrozdziałach (Rozdz. 8.6, 8.8)

Zalecane dawkowanie wynosi 0,15 mg/kg m.c./dobę do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10 000/ $\mu$ l. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,1 mg/kg m.c./dobę. Zazwyczaj po 2 latach leczenia u niektórych pacjentów liczba leukocytów osiąga prawidłowe wartości, uprzednio powiększone węzły chłonne oraz śledziona stają się niewyczuwalne w badaniu palpacyjnym, a odsetek limfocytów w szpiku kostnym zmniejsza się poniżej 20%. Chlorambucyl podawany jest doustnie i należy przyjmować go codziennie na pusty żołądek (na co najmniej 1 h przed posiłkami lub 3 h po posiłkach) [78].

## **PRZECIWSKAZANIA**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [78].

## **ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem chlorambucylu zostały przedstawione poniżej (Tabela 28) [78].

Tabela 28.

Bardzo częste i częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych chlorambucylem [78]

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Bardzo często (>1/10)	leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, pancytopenia, mielosupresja
Często (≥1/110 do <1/10)	ostre, wtórne nowotwory hematologiczne (zwłaszcza białaczka i zespół mielodysplastyczny), szczególnie po długotrwałym leczeniu, niedokrwistość, drgawki u dzieci z zespołem nerczycowym, zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności i wymioty, biegunka i owrzodzenie jamy ustnej

#### STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Leukeran<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwolenia wydanego 25 marca 1977 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 21 lipca 2018 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) [57, 78].

#### STATUS REFUNDACYJNY

Chlorambucyl (Leukeran<sup>®</sup>) jest finansowany w PBL ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.8) oraz z listy otwartej (WLR A) w nowotworach złośliwych [57, 60].

#### PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Leukeran<sup>®</sup> (Aspen Pharma Trading Limited) [78].

## 8.5. Ibrutynib

#### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych. Kod ATC: L01XE27 [79].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Ibrutynib jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem BTK, który tworzy wiązanie kowalencyjne z resztami cysteiny (Cys-481) w miejscu aktywnym BTK, co prowadzi do trwałego zahamowania aktywności enzymu. BTK jest ważną cząsteczką sygnalizacyjną szlaku BCR i receptorów cytokinowych, zaangażowanych w patogenezę kilku nowotworów z komórek B, w tym PBL. Kluczowa rola BTK w sygnalizacji poprzez receptory powierzchniowe komórek B prowadzi do aktywacji szlaków niezbędnych do przemieszczania się komórek B, chemotaksji i adhezji. Badania przedkliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje proliferację i przeżywalność złośliwych komórek B *in vivo*, a także migrację komórek i adhezję do podłoża *in vitro* [79].

#### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Ibrutynib (produkt leczniczy Imbruvica<sup>®</sup>) wskazany jest:

- w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną PBL,
- w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych pacjentów z PBL, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jedną wcześniejszą terapię [79].

Do pozostałych wskazań ibrutynibu należą leczenie nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka oraz makroglobulinemia Waldenströma, u pacjentów którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii [79].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie ibrutynibem powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Zalecana dawka w leczeniu PBL w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej to 420 mg/dobę (trzy kapsułki). Lek przyjmowany jest doustnie, raz na dobę, popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować leku razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta [79].

## PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych ibrutynibem [79].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ibrutynibu zostały przedstawione poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.  
Bardzo częste i częste działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu ibrutynibu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi [79]

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, neutropenia, trombocytopenia, limfocytoza, zawroty głowy, ból głowy, krwotok, siniaczenie, nadciśnienie, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, dyspepsja, wysypka, ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk obwodowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, rak skóry niebędący czerniakiem, rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy, neutropenia z gorączką, leukocytoza, śródmiąższowa choroba płuc, hiperurykemia, neuropatia obwodowa, niewyraźne widzenie, niewydolność serca, migotanie przedsionków, krwawienie z nosa, wybroczyny, pokrzywka, rumień, łamliwość paznokci

## STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Imbruvica® w leczeniu PBL został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego dnia 21 października 2014 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia 25 czerwca 2019 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania [71, 79].

## STATUS REFUNDACYJNY

Ibrutinib jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.79 – „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1) [57, 60].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Imbruvica® ( Janssen-Cilag International N.V) [57, 79].

## 8.6. Obinutuzumab

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC15 [80]

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Obinutuzumab to otrzymywane metodami inżynierii genetycznej, rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II, skierowane przeciwko antygenowi CD20 podklasy IgG1. Działa on bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygeny CD20 na powierzchniach niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Obinutuzumab indukuje bezpośrednią śmierć komórkową oraz pośredniczy w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał oraz fagocytozy zależnej od przeciwciał poprzez rekrutację komórek efektorowych FcyRIII+. Ponadto, dane *in vivo* wskazują także, iż obinutuzumab może w niewielkim stopniu być mediatorem cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza oraz przyczyniać się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się, i zwiększać skuteczność działania przeciwnowotworowego. [80].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®) w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną PBL, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Ponadto obinutuzumab posiada rejestrację w chłoniaku grudkowym [80].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Obinutuzumab należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji. Przed pierwszym podaniem obinutuzumabu konieczne jest wdrożenie opisanej w ChPL profilaktyki i premedykacji zapobiegających wystąpieniu zespołu rozpadu guza oraz reakcji związanych z wlewem [80].

Obinutuzumab jest przeznaczony do podawania dożylnego i należy go podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Produktu nie należy podawać w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie [80].

Leczenie obinutuzumabem obejmuje 6 cykli, trwających 28 dni. W cyklu 1. w dniu 1. obinutuzumab podawany jest w dawce 100 mg, a następnie 900 mg, w dniu w 1. lub 2. oraz 1 000 mg w dniu 8. i 15. Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwa worki infuzyjne: 100 mg i 900 mg – w przypadku braku przerw oraz konieczności modyfikacji prędkości podawania zawartości pierwszego worka, druga dawka obinutuzumabu może zostać podana w dniu 1. bez powtórzenia premedykacji. W kolejnych cyklach (2–6) zalecana dawka obinutuzumabu wynosi 1 000 mg w dniu 1. każdego cyklu [80].

## PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [80].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem obinutuzumabu zostały przedstawione poniżej (Tabela 30) [80].

Tabela 30.

Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią [80]

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc, pólpasiec, zapalenie jamy nosowej i gardła, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, bezsenność, ból głowy, kaszel, biegunka, zaparcia, łysienie, świąd, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, gorączka, astenia, zmęczenie, reakcje związane z wlewem
<b>Często (&gt;1/100 do &lt;1/10)</b>	opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, grypa, rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnomórkowy, gorączka neutropeniczna, zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, hipokaliemia, depresja, lęk, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, niedrożność nosa, katar, ból jamy ustnej i gardła, niestrawność, guzki krwawnicze, wyprysk, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kości, bolesne oddawanie/nietrzymanie moczu, ból w klatce piersiowej, redukcja liczby białych krwinek/białych krwinek obojętnochłonnych, zwiększenie masy ciała

## **STATUS REJESTRACYJNY**

Produkt leczniczy Gazyvaro® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego 23 lipca 2014 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 2 kwietnia 2019 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [71, 80].

## **STATUS REFUNDACYJNY**

Obinutuzumab jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.79 – „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1) [57, 60].

## **WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE**

- Gazyvaro® (Roche Registration GmbH) [80].

## **8.7. Rytuksymab<sup>5</sup>**

### **GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA**

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02.

### **MECHANIZM DZIAŁANIA**

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, które wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, co uruchamia mechanizmy układu odpornościowego, prowadzące do lizy limfocytów B. Prawdopodobne mechanizmy lizy komórek wskutek działania rytuksymabu obejmują cytotoksyczność zależną od układu dopełniacza oraz komórkową zależną od przeciwciał. W badaniach wykazywano także, iż połączenie rytuksymabu z antygenem CD20 na limfocytach B może prowadzić do programowanej śmierci komórki na drodze apoptozy [81–83].

### **WSKAZANIA DO STOSOWANIA**

Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Poza PBL, produkty lecznicze zawierające rytuksymab wskazane są również w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń (w skojarzeniu z glikokortykosteroidami) oraz pęcherzycy zwykłej [81–83].

---

<sup>5</sup> Opis charakterystyk przygotowano w oparciu o refundowane produkty lecznicze, z wyjątkiem sekcji preparatów dostępnych w Polsce.

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Rytuksymab powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Przed każdym podaniem leku należy wdrożyć odpowiednią premedykację oraz zastosować odpowiednie leczenie profilaktyczne, zgodnie z ChPL. W trakcie leczenia rytuksymabem pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin, zgodnie z CHPL [81–83].

Rytuksymab w PBL podawany jest we wlewie dożylnym przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktów w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa. Zalecana dawka rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na PBL wcześniej nieleczonych lub u opornych/nawrotowych wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. W przypadku pierwszego podania zalecana szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz. i może być zwiększana co 30 min. do maksymalnej szybkości wynoszącej 400 mg/godz. Kolejne dawki rytuksymabu można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz., do osiągnięcia maksymalnej szybkości 400 mg/h Chemioterapia powinna być podawana po infuzji rytuksymabu [81–83].

## PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne, ciężkie zakażenia lub silnie obniżony stan odporności [81–83].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem rytuksymabu przedstawiono poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rytuksymabem w badaniach klinicznych lub porejestacyjnych w ramach monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [81–83]

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



## STATUS REJESTRACYJNY

Po raz pierwszy rytuksymab został zatwierdzony do obrotu w formie produktu leczniczego MabThera®. Został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej w dniu 2 czerwca 1998 roku. Pozwolenie zostało przedłużone 2 czerwca 2008 roku. Inne dostępne w Polsce produkty rytuksymabu oraz daty dopuszczenia ich do obrotu na terytorium Polski zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 32) [71, 83].

## STATUS REFUNDACYJNY

Obecnie finansowaniu w PBL podlegają produkty lecznicze: MabThera®, Riximyo® oraz Ruxience® w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.51) [57, 60].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

Dostępne w Polsce preparaty rytuksymabu przedstawiono poniżej.

Tabela 32.  
Preparaty rytuksymabu dostępne w Polsce [57, 73]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Przedłużenie pozwolenia	Kategoria dostępności
Blitzima®	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13.07.2017	25.04.2022	Rpz
MabThera®	Roche Registration GmbH	02.06.1998	02.05.2008	
Rixathon®	Sandoz GmbH	15.06.2017	24.02.2022	
Riximyo®	Sandoz GmbH	15.06.2017	16.02.2022	
Ruxience®	Pfizer Europe MA EEIG	01.04.2020	-	
Truxima®	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17.02.2017	15.11.2021	

## 8.8. Wenetoklaks

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52 [84].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Wenetoklaks jest silnie działającym selektywnym inhibitorem antyapoptotycznego białka BCL-2, którego nadekspresję wykazano w licznych badaniach poświęconych wyjaśnieniu mechanizmu etiopatogenezy PBL. Wenetoklaks łączy się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w białku BCL-2 i unieczynnia go, co doprowadza do zapoczątkowania procesu wzrostu przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej, aktywacji kaspaz i programowanej śmierci komórki. Ponadto w badaniach

nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją BCL-2 [84].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Wenetoklaks (Venclyxto®) w monoterapii jest wskazany:

- w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL,
- w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii,
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z PBL 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 u dorosłych pacjentów z PBL bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B [84].

Ponadto wenetoklaks jest wskazany w skojarzeniu z lekiem hipometylującym u pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową [84].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie wenetoklaksem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. U pacjentów leczonych wenetoklaksem może pojawić się zespół rozpadu guza, dlatego celem prewencji i redukcji ryzyka należy przestrzegać zaleceń uwzględnionych w ChPL [84].

Wenetoklaks podawany jest drogą doustną. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą, codziennie o mniej więcej tej samej porze, podczas przyjmowania posiłku. Tabletek nie należy rozgryzać, kruszyć lub łamać przed połknięciem. Podczas leczenia wenetoklaksem należy unikać spożywania grejfrutów, pomarańczy sewilskich (gorzkich) i karamboli (oskoman pospolity) oraz ich przetworów [84].

Niezależnie od schematu terapeutycznego, w którym wenetoklaks jest stosowany, przez pierwsze 5 tyg. przeprowadzane jest miareczkowanie dawki, zgodnie ze schematem przedstawionym poniżej (Tabela 33). W trakcie fazy miareczkowania dawki, wenetoklaks należy przyjmować rano, aby ułatwić wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych [84].

Tabela 33.  
Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Venclyxto® [84]

Tydzień	Dobowa dawka Venclyxto®
1.	20 mg

Tydzień	Dobowa dawka Venclxyto®
2.	50 mg
3.	100 mg
4.	200 mg
5. i kolejne	400 mg

#### *Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem*

Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem podaje się przez łącznie 12 cykli, każdy cykl trwa 28 dni: 6 cykli w skojarzeniu z obinutuzumabem, a następnie 6 cykli stosowania wenetoklaksu w monoterapii. W dniu 1. pierwszego cyklu należy podać 100 mg obinutuzumabu, a następnie 900 mg, które można podać w 1. lub 2. dniu. Należy podać dawkę 1000 mg w dniach 8. i 15. pierwszego cyklu oraz w 1. dniu każdego kolejnego 28-dniowego cyklu, przez łącznie 6 cykli. Schemat miareczkowania wenetoklaksu należy rozpocząć w 22. dniu pierwszego cyklu i kontynuować do 28. dnia drugiego cyklu łącznie. Po zakończeniu ww. schematu, zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg/dobę, począwszy od 1. dnia trzeciego cyklu stosowania obinutuzumabu do ostatniego dnia dwunastego cyklu [84].

#### *Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem*

Zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę. Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia rytuksymabem następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu. Wenetoklaks jest przyjmowany przez 24 miesiące począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu [84].

#### *Wenetoklaks w monoterapii*

Zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie jest kontynuowane do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje [84].

### **PRZECIWWSKAZANIA**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki, jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny [84].

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem wenetoklaksu przedstawiono poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem w monoterapii lub skojarzeniu z obinutuzumabem, lub rytuksymabem [84]**

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, niedokrwistość, limfopenia, hiperkaliemia, hiperfosfatemia, hipokalcemia, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, uczucie zmęczenia
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	posocznica, zakażenie dróg moczowych, gorączka neutropeniczna, zespół rozpadu guza, hiperurykemia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

## STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Venclyxto® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd 5 grudnia 2016 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 6 września 2018 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [71, 84].

## STATUS REFUNDACYJNY

Wenetoklaks jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.79 – „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1) [57, 60].

## WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

- Venclyxto® (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) [84].

## 9. Bibliografia

1. Hus I, Wołowicz D. (2020) Przewlekła białaczka limfocytowa. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.5.Przewlekla\\_bialaczka\\_limfocytowa\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf) (17.10.2022).
  2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, i in. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25):2745–2760.
  3. Lech-Marañda E, Budziszewska BK, Mikołajczyk T, i in. (2022) Incidence and prevalence of lymphatic neoplasms in Poland 2009–2015 determined on analysis of National Health Fund data used in the ‘Maps of healthcare needs — database of systemic and implementation analyses’ project. *Acta Haematol Pol*. 53(2):112–132.
  4. Ou Y, Long Y, Ji L, i in. (2022) Trends in Disease Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia at the Global, Regional, and National Levels From 1990 to 2019, and Projections Until 2030: A Population-Based Epidemiologic Study. *Front. Oncol.* 12:840616.
  5. Wierda WG, O’Brien S, Wang X, i in. (2007) Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 109(11):4679–4685.
  6. Rotbain EC, Niemann CU, Rostgaard K, i in. (2021) Mapping comorbidity in chronic lymphocytic leukemia: impact of individual comorbidities on treatment, mortality, and causes of death. *Leukemia* 15:2570–2580.
  7. Mauro FR, Giannarelli D, Visentin A, i in. (2021) Prognostic Impact and Risk Factors of Infections in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib. *Cancers* 13(13):3240.
  8. PALG. (2021) Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. Dostęp: [https://journals.viamedica.pl/acta\\_haematologica\\_polonica/article/view/AHP.a2021.0087/67028](https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/AHP.a2021.0087/67028) (17.10.2022).
  9. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (17.10.2022).
  10. ChPL Brukinsa (zanubrutynib). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221115157639/anx\\_157639\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221115157639/anx_157639_pl.pdf) (21.11.2022).
  11. Guo Y, Liu Y, Hu N, i in. (2019) Discovery of Zanubrutinib (BGB-3111), a Novel, Potent, and Selective Covalent Inhibitor of Bruton’s Tyrosine Kinase. *J. Med. Chem.* 62(17):7923–7940.
  12. Tam C, Brown J, Kahl B, i in. (2022) Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 23(8):1031–1043.
  13. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, i in. (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36(7):1720–1748.
  14. CLL and SLL: What is the difference? Dostęp: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/ctl-sll> (10.11.2022).
  15. IARC. GLOBOCAN 2020. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/home> (17.10.2022).
  16. Clinical trials landscape of CLL Asia-Pacific. Dostęp: <https://novotech-cro.com/sites/default/files/2021-10/Clinical-Trials%20Landscape%20APAC.pdf>.
- 
18. Rai K, Stilgenbauer S, Aster J. (2022) Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma> (15.11.2022).
  19. Read D, Wright C, Weinstein P, i in. (2007) Cancer incidence and mortality in a New Zealand community potentially exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin from 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid manufacture. *Aust N Z J Public Health* 31(1):13–18.
  20. Karakosta M, Delicha E-M, Kouraklis G, i in. (2016) Association of various risk factors with chronic lymphocytic leukemia and its cytogenetic characteristics. *Arch Environ Occup Health* 71(6):317–329.
  21. Slager SL, Benavente Y, Blair A, i in. (2014) Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the interlymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project. *JNCI Monographs* 2014(48):41–51.
  22. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Committee to review the health effects in Vietnam veterans of exposure to herbicides (tenth biennial update)*. Washington (DC) 2016.

23. Kyasa MJ, Hazlett L, Parrish RS, i in. (2004) Veterans with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) have a markedly increased rate of second malignancy, which is the most common cause of death. *Leuk. Lymphoma* 45(3):507–513.
24. ESMO. (2020) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: <https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942469-X> (17.10.2022).
25. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2016.
26. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. (2016) Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 104:169–182.
27. Rai K, Stilgenbauer S. (2022) Staging and prognosis of chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia> (17.11.2022).
28. SEER Explorer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/explorer/> (7.12.2020).
29. Mozaheb Z. (2014) Treating the elderly patient with chronic lymphocytic leukemia: current and emerging options. *BLCTT9*.
30. Robak T, Hus I, Błoński J, i in. (2014) Wytyczne PTHiT/PALG–CLL Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL. *Acta Haematologica Polonica* 45(3):221–239.
31. Robak T, Hus I, Giannopoulos K. (2016) Wytyczne PTHiT/PALG-CLL. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 47:169–183.
32. Goede V, Cramer P, Busch R, i in. (2014) Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 99(7):1095–1100.
33. Williams AM, Baran AM, Meacham PJ, i in. (2017) Analysis of the risk of infection in patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. *Leukemia & Lymphoma* 59(3):625–632.
34. Soumerai JD, Ni A, Darif M, i in. (2019) Prognostic risk score for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia treated with targeted therapies or chemoimmunotherapy: a retrospective, pooled cohort study with external validations. *The Lancet Haematology* 6(7):e366–e374.
35. Thomas T. (2022) New treatment options for chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/new-cll-treatments> (18.11.2022).
36. Wahner A. Novel therapies provide a wealth of individualized treatment options in CLL and MCL. Dostęp: <https://www.onclive.com/view/novel-therapies-provide-a-wealth-of-individualized-treatment-options-in-cll-and-mcl> (17.11.2022).
37. NHS. Chronic lymphocytic leukaemia. Treatment. Dostęp: <https://www.nhs.uk/conditions/chronic-lymphocytic-leukaemia/treatment/> (17.10.2022).
38. Rai K, Stilgenbauer S. (2023) Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia> (21.11.2022).
39. Robak T, Lech-Marañda E, Warzocha K. (2015) Postępy w diagnostyce i leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Hematologia* 6(1):19–30.
40. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version. Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cll-treatment-pdq> (21.11.2022).
41. National Cancer Institute. (2023) Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq>.
42. Tam C, Robak T, Ghia P. (2019) Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del (17p): initial results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) trial. *Blood* 134:499.
43. Hillmen P. (2021) First interim analysis of ALPINE study: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Abstract 1084141 presented at International Workshop on CLL. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/330170/peter.hillmen.first.interim.analysis.of.alpine.study.results.of.a.phase.3.html> (21.11.2022).
44. Skånland SS, Karlsen L, Taskén K. (2020) B cell signalling pathways—New targets for precision medicine in chronic lymphocytic leukaemia. *Scand J Immunol* 92(5):e12931.
45. Styczyński J. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych. Dostęp: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.15>.
46. Negrin R, Rai K. Hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/hematopoietic-cell-transplantation-in-chronic-lymphocytic-leukemia> (21.11.2022).

47. NCCN. (2023) Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf) (16.2.2022).
48. Supportive treatments for chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/chronic-lymphocytic-leukaemia-ctl/treatment/supportive> (21.11.2022).
49. Beauchemin C, Johnston JB, Lapiere MÈ, i in. (2015) Relationship between Progression-Free Survival and Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Literature-Based Analysis. *Current Oncology* 22(3):148–156.
50. EMA. (2017) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf).
51. Waweru C, Kaur S, Sharma S, i in. (2020) Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. *Current Medical Research and Opinion* 36(9):1481–1495.
52. Holzner B, Kemmler G, Sperner-Unterweger B, i in. (2001) Quality of life measurement in oncology—a matter of the assessment instrument? *European Journal of Cancer* 37(18):2349–2356.
53. Matasar MJ, DaCosta Byfield S, Blauer-Peterson C, i in. (2017) What are the health care costs for chronic lymphocytic leukemia? *JCO* 35(8\_suppl):15–15.
54. Wang S, Emond B, Romdhani H, i in. (2018) Front-Line Ibrutinib Treatment Is Associated with Longer Time to Next Treatment, Net Total Cost Reduction, and Lower Healthcare Resource Utilization Compared to Chemoimmunotherapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 132(Supplement 1):2306–2306.
55. Nabhan C, Mato AR, Kish JK, i in. (2018) Comparison of Costs and Health Care Resource Utilization (HRU) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Treated with Venetoclax (VEN) or Chemotherapy (CT)/Chemoimmunotherapy (CIT). *Blood* 132(Supplement 1):4758–4758.
56. Didkowska J, Gałązka-Sobotka M, Gierczyński J, i in. (2016) Przewlekła białaczka limfocytowa - aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą. Uczelnia Łazarskiego Dostęp: [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Raport\\_-\\_Przewlekla\\_bialaczka\\_limfocytowa.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_-_Przewlekla_bialaczka_limfocytowa.pdf) (15.11.2022).
57. IKAR Pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
58. ZUS. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (18.10.2022).
59. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, i in. (2022) Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 197(5):544–557.
60. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r>.
61. Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 marca 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-marca-2023-r>.
62. PBAC. (2023) Rekomendacja PBAC w sprawie finansownia zanubrutynibu u pacjentów z oporną/nawrotową PBL. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-03/pbac-web-outcomes-03-2023-v3.pdf>.
63. NICE. Zanubrutinib for untreated chronic lymphocytic leukaemia [ID5079]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10966>.
64. CADTH. Zanubrutinib. Dostęp: <https://www.cadth.ca/zanubrutinib-1>.
65. IQWiG. [A22-130] Zanubrutinib (chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-130.html>.
66. NICE. Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [ID5078]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10964>.
67. IQWiG. [A22-132] Zanubrutinib (chronische lymphatische Leukämie, rezidiert/refraktär) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-132.html>.
69. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (16.2.2023).

70. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
71. EMA. European Medicines Agency. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en>.
72. Decyzja wykonawcza komisji z dnia 15.11.2022 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2021)8595(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Brukinsa - zanubrutynib”. Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221115157639/dec\\_157639\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221115157639/dec_157639_pl.pdf) (28.11.2022).
73. URPL. Rejestr produktów leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (18.10.2022).
74. ChPL Calquence (akalabrutynib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) (20.10.2022).
75. ChPL Bendamustine Zentiva (bendamustyna). Dostęp: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjSzPeMjPH6AhUkposKHWzVCu0QFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Frejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp%2Fmedicinal-products%2F35108%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw3SU9O54rVpx2bfMNFhcbHX> (20.10.2022).
76. ChPL Bendamustine Glenmark (bendamustyna). Dostęp: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiEis3Ti\\_H6AhUPxYsKH1TBn8QFnoECA8QAQ&url=https%3A%2F%2Frejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp%2Fmedicinal-products%2F35153%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw3Q1Cuf1FaljaDKMnUla8SJ](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiEis3Ti_H6AhUPxYsKH1TBn8QFnoECA8QAQ&url=https%3A%2F%2Frejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp%2Fmedicinal-products%2F35153%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw3Q1Cuf1FaljaDKMnUla8SJ) (20.10.2022).
77. ChPL Bendamustine Accord (bendamustyna). Dostęp: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiau4iVjPH6AhUillIsKHWEzBD8QFnoECBIQAQ&url=https%3A%2F%2Frejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp%2Fmedicinal-products%2F32942%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw2moQvLG-rdeVRbCwy0LQb1> (20.10.2022).
78. ChPL Leukeran (chlorambucyl). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19481/characteristic> (20.10.2022).
79. ChPL Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf) (20.10.2022).
80. ChPL Gazyvaro (obinutuzumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_pl.pdf) (20.10.2022).
81. ChPL Ruxience (rytuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ruxience-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ruxience-epar-product-information_pl.pdf) (20.10.2022).
82. ChPI Riximyo (rytuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_pl.pdf) (20.10.2022).
83. ChPL MabThera (rytuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf) (20.10.2022).
84. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf).



# 10. Spis tabel, wykresów i rysunków

## SPIS TABEL

Tabela 1.	Nowe przypadki i standaryzowane wiekiem wskaźniki zapadalności na PBL w Europie i na świecie na podstawie danych GBD [4].....	15
Tabela 2.	Nowe przypadki i standaryzowane wiekiem wskaźniki umieralności na PBL w Europie i na świecie na podstawie danych GBD [4].....	16
Tabela 3.	Zapadalność na PBL w Polsce w 2019 r. [4].....	17
Tabela 4.	Umieralność na PBL w Polsce w 2019 r. [4].....	17
Tabela 5.	Skale oceny stopnia zaawansowania PBL [1, 8, 24].....	23
Tabela 6.	Porównanie wybranych modeli prognostycznych dla rokowania w PBL [27].....	24
Tabela 7.	Odsetki przeżyć u pacjentów z PBL według wieku wg danych NFZ i SEER [3, 28].....	25
Tabela 8.	Klasyfikacja toksyczności hematologicznej w badaniach klinicznych nad PBL [2].....	36
Tabela 9.	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością z powodu PBL w 2019 r. [4].....	38
Tabela 10.	Liczba leczonych chorych oraz wartość rozliczonych przez NFZ procedur w leczeniu PBL w latach 2013–2015 [56].....	40
Tabela 11.	Wartość refundacji substancji w programach lekowych dla PBL w kolejnych latach [56].....	40
Tabela 12.	Koszty świadczeń związanych z wykonaniem programu lekowego w 2021 r.....	41
Tabela 13.	Świadczenia ZUS wydane w 2021 r. z powodu białaczek limfatycznych ogółem (ICD-10: C91) [58].	41
Tabela 14.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia PBL.....	42
Tabela 15.	Schematy terapeutyczne zalecane [redacted].....	45
Tabela 16.	Schematy terapeutyczne zalecane [redacted].....	50
Tabela 17.	Podsumowanie statusu refundacyjnego schematów terapeutycznych zalecanych w PBL [redacted] [60].....	55
Tabela 18.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania zanubrutynibu [redacted].....	57
[redacted]	[redacted].....	58
[redacted]	[redacted].....	62
[redacted]	[redacted].....	62
Tabela 22.	Podsumowanie dostępnych w Polsce do końca 2022 r. programów lekowych dla PBL.....	65
Tabela 23.	Podsumowanie programu lekowego dla PBL obowiązującego od 1 stycznia 2023 r. ....	67
Tabela 24.	Bardzo częste i częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych zanubrutynibem w badaniach klinicznych pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B [10].....	77
Tabela 25.	Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonymi akalabrutynibem [74].....	79
Tabela 26.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych bendamustyną [75–77].....	81
Tabela 27.	Preparaty bendamustyny dostępne w Polsce [57, 73].....	81
Tabela 28.	Bardzo częste i częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych chlorambucylem [78].....	83
Tabela 29.	Bardzo częste i częste działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu ibrutynibu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi [79].....	84
Tabela 30.	Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią [80].....	86
Tabela 31.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rytuksymabem w badaniach klinicznych lub porejestacyjnych w ramach monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [81–83].....	88
Tabela 32.	Preparaty rytuksymabu dostępne w Polsce [57, 73].....	89

Tabela 33. Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Venclyxto® [84] .....	90
Tabela 34. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem w monoterapii lub skojarzeniu z obinutuzumabem, lub rytuksymabem [84].....	92
Tabela 35. Uproszczony formularz CIRS do oceny obciążenia chorobami współistniejącymi [30, 31] .....	99
Tabela 36. Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych stosowanych do leczenia PBL [57, 60, 73] .....	100

## SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Wiek pacjentów w momencie diagnozy PBL na podstawie danych SEER [9].....	14
Wykres 2. Wiek pacjentów w momencie zgonu z powodu PBL na podstawie danych SEER [9] .....	16
Wykres 3. Przyczyny zgonów u pacjentów z PBL w zależności od statusu chorób współistniejących [6].....	26
Wykres 4. Przeżycie całkowite i wolne od progresji w zależności od liczby chorób współistniejących [32].....	27
Wykres 5. Przeżycie całkowite w zależności od infekcji u pacjentów leczonych schematami opartymi o ibrutynib [7].....	28
Wykres 6. Średnie koszty leków i całkowite koszty leczenia w pierwszej linii leczenia PBL [53].....	39
Wykres 7. Miesięczne koszty leczenia PBL u pacjentów opornych/nawrotowych.....	39
Wykres 8. Liczba pacjentów w programach lekowych B.79, B.92 oraz B.103 w latach 2016–2022 r. oraz daty najważniejszych zmian w programach .....	69

## SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. PBL w klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego wg WHO [13] .....	13
Rysunek 2. Kryteria diagnostyczne PBL [2, 13] .....	13
Rysunek 3. Uproszczony schemat patogenezy PBL .....	19
Rysunek 4. Podsumowanie obrazu klinicznego w PBL .....	20
Rysunek 5. Diagnostyka różnicowa nowotworów B-komórkowych [8] .....	21
Rysunek 6. Niekorzystne czynniki prognostyczne w PBL .....	24
Rysunek 7. Kryteria rozpoczęcia leczenia PBL wg iwCLL [2].....	30
Rysunek 8. Podsumowanie informacji nt. mechanizmu działania oraz cech farmakologicznych zanubrutynibu...	32
Rysunek 9. Kryteria iwCLL odpowiedzi na leczenie u chorych na PBL[2].....	35
Rysunek 10. Uproszczony algorytm postępowania w populacji [REDACTED] .....	47
Rysunek 11. Uproszczony algorytm postępowania w populacji pacjentów [REDACTED] .....	52

## Aneks A. Dodatkowe materiały

### A.1. Skala CIRS

Tabela 35.  
Uproszczony formularz CIRS do oceny obciążenia chorobami współistniejącymi [30, 31]

Narząd/układ	Punkty	
Serce		
Naczyniowy		
Hematopoeza		
Oddechowy		
Oczy/nos/uszy/gardło		
Przewód pokarmowy – górny odcinek		
Przewód pokarmowy – dolny odcinek		
Wątroba		
Nerki		
Moczowo-płciowy		
Kostno-mięśniowy		
Endokryny / metaboliczny		
Neurologiczny		
Psychiczny		
<b>Łącznie</b>		
<b>Objaśnienie skali CIRS</b>		
Opis choroby/zaburzenia dla danego narządu układu	Stopień nasilenia	Punkty
Brak problemów zdrowotnych ze strony danego narządu (układu) lub problemy medyczne w przeszłości bez następstw klinicznych	brak	0
Aktualny problem zdrowotny niewymagający lub okresowo wymagający leczenia (np.: przepuklina, żylaki odbytu, astma leczona okresowo za pomocą okresowo wziewnych leków rozszerzających oskrzela, zgaga leczona okresowo lekami zobojętniającymi) lub istotne problemy zdrowotne w przeszłości (kamica nerkowa), w tym leczone operacyjnie (histerektomia, cholecystektomia), rokowanie dobre, aktywność prawidłowa	łagodna	1
Obecność choroby (zaburzeń funkcji) wymagających stałego przyjmowania leków (skuteczność leczenia 1. linii), rokowanie dobre, aktywność nieznacznie ograniczona (np.: astma leczona wziewnymi kortykosteroidami, refluks żołądkowo-przełykowy lub choroba zwyrodnieniowa stawów) - wymagające codziennego przyjmowania leków	umiarkowany	2
Obecność choroby przewlekłej, brak skuteczności leczenia pierwszej linii, rokowanie niepewne, istotne ograniczenie aktywności (np.: objawy duszniczy bolesnej pomimo leczenia, niewydolność krążenia lub/i niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo leczenia skojarzonego)	ciężki	3
Stan nagły wymagający natychmiastowego leczenia lub hospitalizacji, rokowanie złe (np.: niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, niedrożność dróg moczowych, krwawienie z przewodu pokarmowego) lub ciężka niewydolność narządowa (niewydolność nerek wymagająca dializoterapii, przewlekła obturacyjna choroba płuc wymagająca tlenoterapii), ciężkie uszkodzenie narządów zmysłów (prawie całkowita ślepotą lub głuchota)	bardzo ciężki	4

## A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 36.  
Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych stosowanych do leczenia PBL [57, 60, 73]

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w PBL	Postać (dawka preparatu)	KD	Refundacja w PBL (poziom odpłatności)	
					I linia	II i kolejne linie
<b>Terapie celowane</b>						
<b>Akalabrutynib</b>	Calquence®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PBL u dorosłych pacjentów, uprzednio nieleczonych, w monoterapii lub skojarzeniu z obinutuzumabem</li> <li>• PBL u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię, w monoterapii</li> </ul>	Kapsułki twarde (100 mg)	Rpz	TAK – WLR B.79 (bezpłatnie) <sup>a</sup>	TAK – WLR B.79 (bezpłatnie) <sup>b</sup>
<b>Duwelizyb</b>	Copiktra®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PBL oporna/nawrotowa u dorosłych pacjentów, po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii, w monoterapii</li> </ul>	Kapsułki twarde (15 mg, 25 mg)	Rpz	NIE (100%)	NIE (100%)
<b>Ibrutynib</b>	Imbruvica®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PBL u dorosłych pacjentów, uprzednio nieleczonych, w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem, obinutuzumabem lub wenetoklaksem</li> <li>• PBL u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w monoterapii lub w terapii skojarzonej z bendamustyną i rytuksymabem</li> </ul>	Kapsułki twarde (140 mg) Tabletki powlekane (140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg)	Rpz	TAK – WLR B.79 (bezpłatnie) <sup>a</sup>	TAK – WLR B.79 (bezpłatnie) <sup>c</sup>
<b>Idelalizyb</b>	Zydelig®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PBL u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku del17p lub mTP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii, w terapii skojarzonej z rytuksymabem</li> </ul>	Tabletki powlekane (100 mg, 150 mg)	Rpz	NIE (100%)	100% (NIE)
<b>Wenetoklaks</b>	Venclyxto®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PBL u dorosłych pacjentów, uprzednio nieleczonych, w skojarzeniu z obinutuzumabem</li> <li>• PBL u dorosłych pacjentów, w terapii skojarzonej z rytuksymabem, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię</li> <li>• PBL u dorosłych pacjentów, w monoterapii w przypadku del17p lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się</li> <li>• PBL u dorosłych pacjentów w monoterapii w przypadku pacjentów bez del17p lub mTP53, u których zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie BCRi nie powiodło się</li> </ul>	Tabletki powlekane (10 mg, 50 mg, 100 mg)	Rpz	TAK – WLR B.79 <sup>d</sup> (bezpłatnie)	TAK – WLR B.79 <sup>e</sup> (bezpłatnie)
<b>Zanubrutynib</b>	Brukinsa®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PBL u dorosłych pacjentów, w monoterapii</li> </ul>	Kapsułki twarde (80 mg)	Rpz	NIE (100%)	NIE (100%)

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w PBL	Postać (dawka preparatu)	KD	Refundacja w PBL (poziom odpłatności)	
					I linia	II i kolejne linie
<b>Immunoterapia</b>						
Obinutuzumab	Gazyvaro®	• PBL u dorosłych, uprzednio nieleczonych, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny, w skojarzeniu z chlorambucylem	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (1000 mg)	Rpz	TAK – WLR B.79 <sup>f</sup> (bezpłatnie)	NIE (100%)
	Arzerra®	Produkt wycofany z obrotu na terenie UE				
Ofatumumab	Kesimpta®	Brak wskazania w PBL	Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub wstrzykwiaczu (20 mg)	Rpz	NIE (100%)	NIE (100%)
	MabThera®	• Brak wskazania w PBL	Roztwór do wstrzykiwań podskórnym (120 mg/ml – 1400 mg)	Rpz	NIE (100%)	NIE (100%)
Rytuksymab			Roztwór do wstrzykiwań podskórnym (120 mg/ml – 1600 mg)	Rpz	NIE (100%)	NIE (100%)
	Riximyo®	• PBL u chorych wcześniej nieleczonych oraz opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, w skojarzeniu z chemioterapią	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (100 mg, 500 mg)	Rpz	TAK – WLR C.51 (bezpłatnie)	TAK – WLR C.51 (bezpłatnie)
	Ruxience®			Rpz		
	Blitzima®			Rpz	NIE (100%)	NIE (100%)
	Rixathon®			Rpz		
	Truxima®			Rpz		
Lenalidomid	Różne <sup>a</sup>	Brak wskazania w PBL	Kapsułki twarde (różne <sup>b</sup> )	Rpz	NIE (100%)	NIE (100%)
<b>Chemioterapia</b>						
Bendamustyna	Bendamustine Zentiva	• PBL (stadium B lub C) u chorych uprzednio nieleczonych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (2,5 mg/ml)	Rp	TAK – WLR C.67 (bezpłatnie) <sup>j</sup>	TAK – WLR C.67 (bezpłatnie) <sup>j</sup>
	Bendamustine Glenmark					
	Bendamustine Accord					
	Bendamustine medac				NIE (100%)	NIE (100%)

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w PBL	Postać (dawka preparatu)	KD	Refundacja w PBL (poziom odpłatności)	
					I linia	II i kolejne linie
Cyklofosfamid	Endoxan	• PBL, w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami	Tabletki drażowane (50 mg)	Rp	TAK – WLR A, C.13 (bezpłatnie <sup>b</sup> )	TAK – WLR A, C.13 (bezpłatnie <sup>b</sup> )
			Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (200 mg, 1000 mg)	Lz	TAK – WLR C.13 (bezpłatnie)	TAK – WLR C.13 (bezpłatnie)
	Cyclophosphamide Accord		Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (500 mg, 1000 mg)	Lz	NIE (100%)	NIE (100%)
Chlorambucyl	Leukeran	• PBL	Tabletki powlekane (2 mg)	Rp	TAK – WLR A, C.8 (bezpłatnie <sup>b</sup> )	TAK – WLR A, C.8 (bezpłatnie <sup>b</sup> )
<b>Kortykosteroidy</b>						
Metylprednizolon <sup>l</sup>	Meprelon	• Brak wskazania w PBL	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji (250 mg, 1000 mg)	Rp	NIE (100%)	NIE (100%)
	Methylprednisolone Sopharma	• Leczenie paliatywne: białaczka i chłoniaki u dorosłych	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (40 mg, 250 mg)	Rp		
	Solu-Medrol		Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (40 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg)	Rp		

STAN NA: 1 czerwca 2023 r.

- a) Wyłącznie dla pacjentów z del17p/mTP53 lub niezmutowanym statusem IGVH.  
b) Wyłącznie dla pacjentów z del17p/mTP53 lub bez del17p/mTP53 w przypadku progresji lub nawrocie po zastosowaniu wenetoklaksu z przeciwciałem anti-CD20, przeciwwskazaniami do jego zastosowania lub nietolerancją niepozwalającą na jego dalszą kontynuację.  
c) Po co najmniej jednej uprzedniej linii leczenia, bez względu na status del17p/mTP53.  
d) W skojarzeniu z obinutuzumabem, u pacjentów z klirensiem kreatyniny <70 ml/min lub CIRS >6.  
e) W skojarzeniu z rytuksymabem po co najmniej jednej uprzedniej linii leczenia, bez względu na del17p/mTP53 oraz w monoterapii u pacjentów z del17p/mTP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem.  
f) W skojarzeniu z chlorambucylem, u pacjentów z klirensiem kreatyniny <70 ml/min lub CIRS >6.  
g) Obecnie w Polsce zarejestrowane są następujące produkty lecznicze zawierające lenalidomid: Kleder, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Aurovitas, Lenalidomide Fresenius Kabi, Lenalidomide Gedeon Richter, Lenalidomide G.I., Lenalidomide Glenmark, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Krka, Lenalidomide Krka d.d., Lenalidomide Krka d.d. Nove Mesto, Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Pharmascience, Lenalidomide Sandoz, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva, Linorion, Polalid, Revlimid.  
h) W zależności od produktu leczniczego dostępne dawki mogą obejmować: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg.  
i) Leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.  
j) 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.  
k) W ramach katalogu A w nowotworach złośliwych – bezpłatnie do limitu.  
l) Ze względu na drogę podawania w PBL, w zestawieniu nie ujęto produktów podawanych inną drogą niż dożylną.