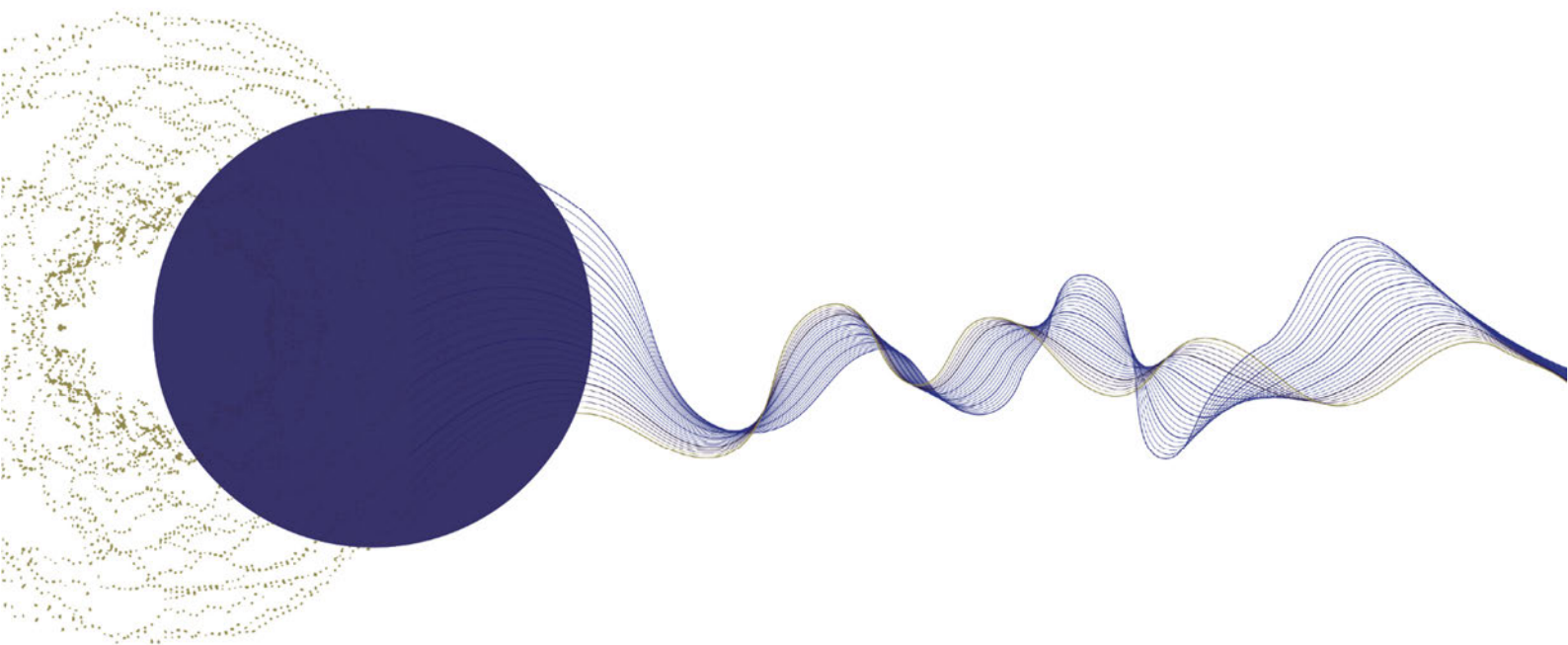




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów B z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®)

WERSJA 2.0,
GRUDZIEŃ 2025



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 14 sierpnia 2025 r.

Dnia 03.12.2025 r. analizę zaktualizowano zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie z dnia 26 listopada 2025 r. znak OTOW.423.2.3.2025.9.AM dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań stawianym analizom HTA dołączanych do wniosków refundacyjnych.

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynowanie i nadzorowanie prac, analiza wytycznych praktyki klinicznej, analiza rzeczywistej praktyki klinicznej, uzasadnienie wyboru komparatorów, definiowanie problemu decyzyjnego, zakres analiz HTA

[REDACTED]

uzasadnienie celu analizy, opis problemu zdrowotnego, charakterystyka interwencji i komparatorów, status rejestracyjny i refundacyjny, aktualna praktyka kliniczna, analiza wytycznych praktyki klinicznej, rekomendacje finansowe

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

Kontrola merytoryczna i językowa:

[REDACTED]

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:

BeOne Medicines I GmbH

Aeschengraben 27

CH-4051 Basel

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	4
1. Wstęp	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	8
2. Problem zdrowotny	10
2.1. Definicja i klasyfikacja	10
2.2. Epidemiologia	12
2.2.1. Dane światowe	12
2.2.2. Dane polskie	14
2.2.3. Liczebność populacji docelowej	15
2.3. Etiopatogeneza	16
2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie	17
2.5. Rokowanie	21
2.6. Leczenie	30
2.6.1. Postępowanie terapeutyczne	30
2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	34
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	36
3. Wytyczne praktyki klinicznej	42
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	50
4.1. Status refundacyjny w Polsce	50
4.2. Rekomendacje finansowe	54
5. Aktualna praktyka kliniczna	58
5.1. Stanowiska ekspertów klinicznych	58
5.2. Realizacja programów lekowych w CLL	59
5.2.1. Sprawozdania prezesa NFZ	59
5.2.2. Dane NFZ z portalu e-zdrowie	65
5.3. Podsumowanie	67
6. Definiowanie problemu decyzyjnego	68
7. Charakterystyka interwencji i komparatorów	71
7.1. Oceniana interwencja - Zanubrutynib (Brukinsa®)	71
7.2. Komparatory	73
Bibliografia	74
Spis tabel, wykresów i rysunków	79
Aneks A. Dodatkowe materiały	81
A.1. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny	81
A.2. Skala CIRS	84

Indeks skrótów

allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCL-2	Białko antyapoptotyczne BCL-2 (<i>B-cell Lymphoma 2</i>)
BCR	Receptor limfocytów B (<i>B-cell Receptor</i>)
bd	Brak danych
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (<i>Bruton tyrosine kinase</i>)
BTKi	Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIRS	Skala oceny chorób współistniejących (<i>Cumulative Illness Rasting Scale</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CrCl	Klirens kreatyniny
Del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
ECOG (WHO)	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>), nazywana inaczej skalą WHO
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FCR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FIT	Pacjenci kwalifikujący się do leczenia schematem FCR
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)

HDMP	Wysokie dawki metyloprednizolonu (<i>High-dose Methylprednisolone</i>)
H SCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IGVH	Geny kodujące zmienne części łańcucha ciężkiego immunoglobulin (<i>Immunoglobulin Variable Heavy Chain</i>)
iwCLL	Międzynarodowe warsztaty CLL (<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mIGVH	Mutacja genu IGVH
MRD	Choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
mTP53	Mutacja genu TP53
NCCN	Amerykański panel ekspertów (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ORR	Ogólna/obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free Survival</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
PTHiT	Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PrL	Program lekowy
RCD	Schemat terapii rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon
RTX	Rytuksymab

SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>)
SLL	Chłoniak z małych limfocytów B (<i>Small Lymphocytic Lymphoma</i>)
SMC	Szkocka Agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
umIGVH	Brak mutacji genu IGVH
umTP53	Brak mutacji genu TP53
UNFIT	Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR
VEN	Wenetoklaks
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZAN	Zanubrutynib

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 uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), w tym z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) zgodnie z poniższymi kryteriami:

- wiek 18 lat lub powyżej;
- stan sprawności wg ECOG (WHO): 0-2;
- obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* updating (*the National Cancer Institute-Working Group* (iwCLL));
- brak wcześniejszego leczenia CLL lub SLL;
- brak przeciwwskazań do stosowania zanubrutynibu, które wynikają z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL);
- brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną ChPL;
- nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne ChPL;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

Tak zdefiniowana populacja będzie w dalszej części analizy określana jako populacja docelowa.

Warto jednocześnie zaznaczyć, że zanubrutynib jest już finansowany ze środków publicznych w części wskazanej populacji – w ramach programu lekowego B.79 (Rozdz. 5.2.1, Tabela 20), który umożliwia jego stosowanie u pacjentów należących do tzw. subpopulacji UNFIT. Jednakże, z uwagi na dostępność danych naukowych dotyczących również subpopulacji FIT (obecnie nierefundowanej), niniejszy raport HTA obejmuje całą populację pacjentów z CLL kwalifikującą się do leczenia pierwszej linii. Takie podejście pozwala na przedstawienie pełnego i kompleksowego obrazu zastosowania zanubrutynibu w populacji docelowej.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- aktualne standardy postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,

- opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
- aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii zanubrutynibem wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię zanubrutynibem w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

CLL w tym SLL należą do grona najczęściej występujących białaczek (25–35%) u osób dorosłych rasy kaukaskiej. Polegają one na nadmiernym namnażaniu się oraz gromadzeniu zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi obwodowej, szpiku kostnym i węzłach chłonnych [1, 2]. Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją, CLL i SLL stanowią jedną jednostkę chorobową i są klasyfikowane pod wspólnym kodem ICD-10: C91.1. Wynika to z faktu, że komórki nowotworowe w obu postaciach mają identyczny obraz fenotypowy oraz wykazują podobne objawy kliniczne i przebieg choroby. Główna różnica dotyczy lokalizacji dominującego nacieku — w CLL limfocyty B przeważają we krwi obwodowej i szpiku kostnym, natomiast w SLL gromadzą się głównie w węzłach chłonnych [2, 3]. W Polsce CLL (w tym SLL) stanowi istotne wyzwanie epidemiologiczne. W 2019 roku Polska zajmowała 9. miejsce w Europie pod względem liczby nowych zachorowań, co wskazuje na rosnące obciążenie populacji tym nowotworem [4].

Do niedawna standardem postępowania u pacjentów z nową rozpoznaną CLL/SLL była chemoimmunoterapia z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab), stosowana głównie u młodszych chorych (<65 lat) i bez chorób współtowarzyszących. Wyniki najnowszych badań wykazały jednak, że również i ta grupa chorych może odnieść istotne korzyści kliniczne ze stosowania terapii celowanych, w tym inhibitorów kinazy Brutona oraz schematów opartych o antagonistów białka BCL-2 [5–7]. W oparciu o te dane, zarówno wytyczne międzynarodowe (NCCN, ESMO) jak i wytyczne polskie zostały zaktualizowane i obecnie rekomendują stosowanie terapii celowanych, u wszystkich pacjentów z CLL/SLL w pierwszej linii leczenia, wskazując je jako opcje preferowane [8–10]. Pomimo postępu jaki miał miejsce w polskiej opiece nad pacjentami CLL w ostatnich latach tj. stopniowego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla terapii celowanych w programie lekowym B.79. (np. dla wenetoklaksu i ibrutynibu) czy refundacji nowych cząsteczek (np. zanubrutynib, akalabrutynib), dotychczasowe wysiłki zmierzające do poprawy dostępu do terapii chorym na CLL/SLL nadal pozostają niewystarczające i nie odzwierciedlają w pełni aktualnych zaleceń terapeutycznych międzynarodowych i krajowych organizacji czy towarzystw zajmujących się tym zagadnieniem. Przykładowo, niektóre terapie celowane, jak np. zanubrutynib, pozostają dostępne jedynie dla wąskiej grupy pacjentów, co powoduje, że wielu chorych, którzy mogliby odnieść znaczące korzyści kliniczne z tej terapii, jest zmuszonych do stosowania alternatywnych, mniej optymalnych schematów leczenia.

Odpowiedzią na te ograniczenia może być rozszerzenie refundacji zanubrutynibu, należącego do grona inhibitorów BTK drugiej generacji, na pełen zakres wskazania rejestracyjnego (a nie jak dotychczas – wyłącznie na subpopulację UNFIT). Zanubrutynib w porównaniu z BTKi pierwszej generacji (np. ibrutynib) cechuje się większą biodostępnością w osoczu oraz selektywnym mechanizmem działania, czego efektem jest korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz większa skuteczność terapeutyczna [11, 12]. Potwierdzają to dotychczas opublikowane wyniki badań klinicznych, a także badań z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej czy opracowań wtórnych [13–15]. U pacjentów uprzednio nieleczonych, zanubrutynib wydłuża przeżycie wolne od progresji, jak również zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia i specjalnego zainteresowania w porównaniu z chemioimmunoterapią, opartą o bendamustynę i rytuksymab [13]. Korzyści ze stosowania zanubrutynibu obserwowano we wszystkich podgrupach, niezależnie od stanu sprawności ogólnej, wieku czy obecności zaburzeń cytogenetycznych [13]. Co istotne, ostatnio przeprowadzone analizy wskazują także na skuteczność zanubrutynibu u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła nietolerancja leczenia ibrutynibem lub akalabrutynibem, co dodatkowo podkreśla jego wartość kliniczną [16].

Podsumowując, objęcie zanubrutynibu refundacją w pełnym zakresie wskazania rejestracyjnego w pierwszej linii leczenia CLL/SLL stanowi istotny krok w kierunku poprawy dostępności nowoczesnych i skutecznych terapii dla szerokiej niż dotychczas grupy pacjentów. Takie rozwiązanie umożliwi indywidualizację leczenia, zwiększy elastyczność w planowaniu ścieżki terapeutycznej, a w konsekwencji – przyczyni się do poprawy rokowania i jakości życia chorych z CLL/SLL.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) oraz chłoniak z małych limfocytów B (SLL, *small lymphocytic lymphoma*), opisywane są pod wspólnym kodem ICD-10:

C91.1. CLL, w tym SLL to choroby nowotworowe układu chłonnego, których 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, 17].

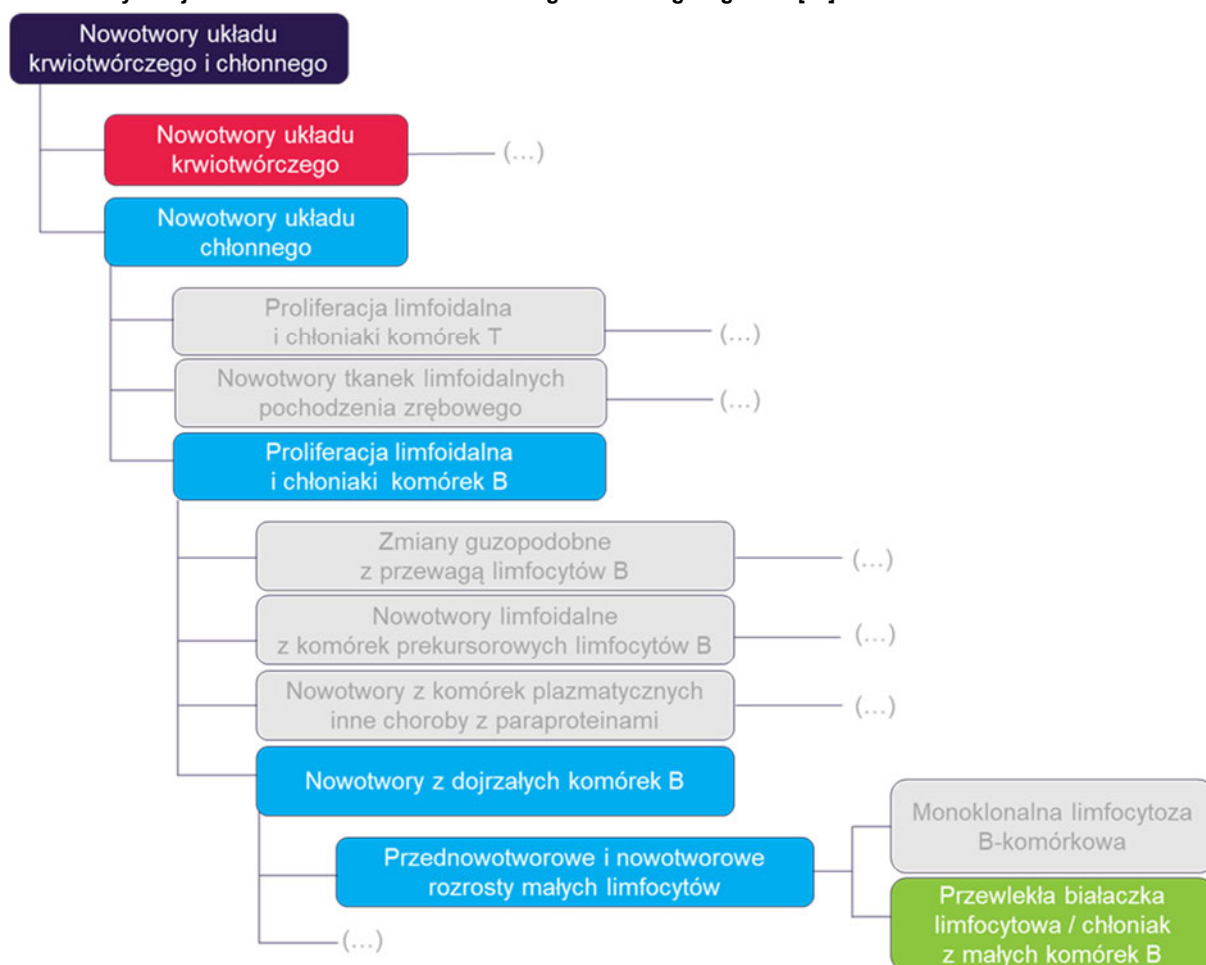
Według najnowszej klasyfikacji nowotworów tkanek krwiotwórczych i limfoidalnych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), CLL należy do grupy nowotworów dojrzałych z komórek B (Rysunek 1) [18]. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami, CLL definiowana jest przez obecność limfocytozy 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, 18]. Według aktualnego podziału, CLL tworzy z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) wspólną jednostkę chorobową, ze względu na taki sam fenotyp zmienionych nowotworowo limfocytów B, zbliżone objawy i przebieg kliniczny. Czynnikiem różnicującym oba schorzenia jest miejsce gromadzenia się limfocytów B – w przypadku CLL 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, 3].

W kontekście wcześniej stosowanych opcji terapeutycznych CLL / SLL dzieli się na:

- **uprzednio nieleczoną** (TN, *treatment naive*), występującą u chorych z nowo rozpoznaną CLL / SLL lub u których nie stosowano uprzednio żadnego leczenia przeciwbiałaczkowego oraz
- **oporną/nawrotową** (R/R, *relapsed/refractory*), dotyczącą pacjentów, u których zastosowano już co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego [2].

Rysunek 1.

CLL w klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego wg WHO [18]



Rysunek 2.

Kryteria diagnostyczne CLL/ SLL [2, 18]



*do diagnozy SLL wymagana obecność limfadenopatii i/lub splenomegalii

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 CLL oraz SLL.

2.2.1. Dane światowe

CHOROBOWOŚĆ

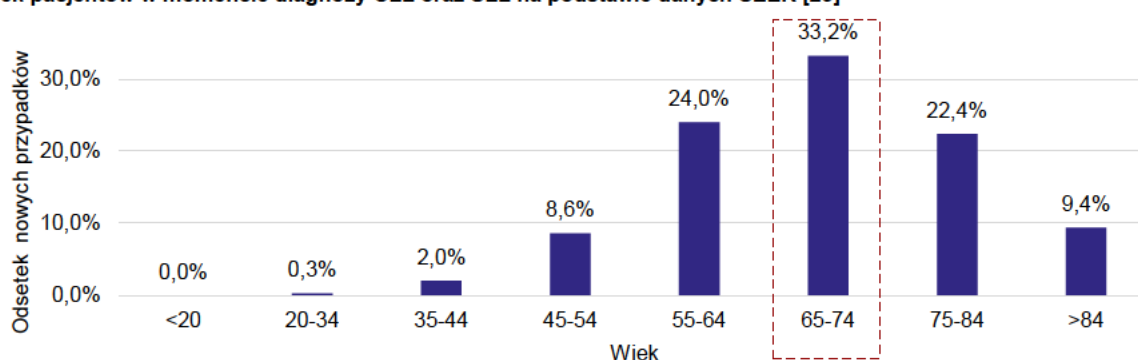
Dane zebrane w ramach projektu GLOBOCAN 2022 wskazują, że 5-letnia chorobowość na białaczki (ICD-10: C91–95) wynosiła ponad 1,45 mln osób na świecie, z czego ponad 329 tys. chorych zamieszkiwało Europę [19, 20]. CLL jest uznawana za najczęstszy typ białaczki występujący u osób dorosłych, choć jej rozpowszechnienie w populacji wykazuje istotne zróżnicowanie geograficzne. Izolowana postać tej choroby, znana jako SLL, występuje rzadziej i stanowi mniejszy odsetek przypadków CLL [4, 21]. Przyjmuje się, że w krajach zachodnich (Europa, USA) CLL stanowi ok. 25–35% wszystkich rodzajów białaczek, podczas gdy w krajach azjatyckich – jedynie 2–10% [4, 22].

ZAPADALNOŚĆ

Choroba ta częściej występuje u mężczyzn niż kobiet (stosunek 1,2–1,7:1) i dotyczy przede wszystkim osób w podeszłym wieku [4]. CLL, w tym SLL najczęściej diagnozowana jest w przedziale wiekowym 65–74 lat, z medianą wieku w momencie rozpoznania wynoszącą 69 lat (Wykres 1) [23].

Wykres 1.

Wiek pacjentów w momencie diagnozy CLL oraz SLL na podstawie danych SEER [23]



Zgodnie z najnowszymi danymi epidemiologicznymi, pochodzącymi z bazy GBD (*Global Burden of Disease*), w 2019 r. na CLL zachorowało ponad 100 tys. osób, z czego 27,6 tys. zamieszkiwało Europę Zachodnią, 7,4 tys. – Europę Wschodnią i 6,4 tys. – Europę Centralną. Liczba nowych rozpoznań CLL od 1990 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 CLL na świecie wynosiły 1,28 na 100 tys. w 2019 r., co klasyfikuje CLL 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. 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 2025 r. liczba nowych zachorowań na CLL w USA to 23,7 tys. osób, co stanowi 1,2% wszystkich nowych rozpoznań nowotworów w USA. Roczny ASIR dla CLL oraz SLL dla USA na podstawie danych z lat 2018–2022 wynosił 4,5 na 100 tys. osób [23, 24].

UMIERALNOŚĆ

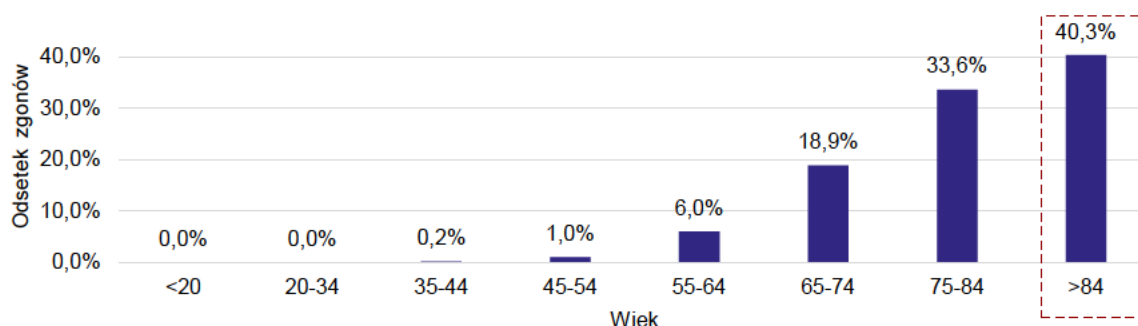
Według danych GBD w 2019 r. z powodu CLL zmarło 44,6 tys. osób na świecie, z czego 15,7 tys. zmarłych zamieszkiwało Europę. Najwyższą liczbę zgonów z powodu CLL w 2019 r. odnotowano w Indiach (6,2 tys.), USA (5,9 tys.), Chinach (4,7 tys.) i Niemczech (2,4 tys.) [4].

Standaryzowane wiekiem wskaźniki umieralności (ASDR, *age-standardized death rate*) na CLL 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 CLL wzrosła. Jedynie w Europie Zachodniej doszło do zmniejszenia ASDR, 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.), Seszeli (2,53 na 100 tys.) i Lesoto (1,79 na 100 tys.) [4].

Analiza danych z rejestru SEER wskazuje, że ryzyko zgonu na CLL jest najwyższe w grupie wiekowej >84 lat, z medianą wieku w momencie zgonu wynoszącą 82 lata (Wykres 2). W USA na 2025 r. prognozowano ponad 4,4 tys. zgonów z powodu CLL, natomiast roczny ASDR na podstawie danych z lat 2018–2022 dla CLL i SLL łącznie oszacowano na 0,8 na 100 tys. osób. Dane wskazują, że umieralność z powodu CLL oraz SLL na przestrzeni ostatnich 20 lat systematycznie maleje (Wykres 3) [23, 24].

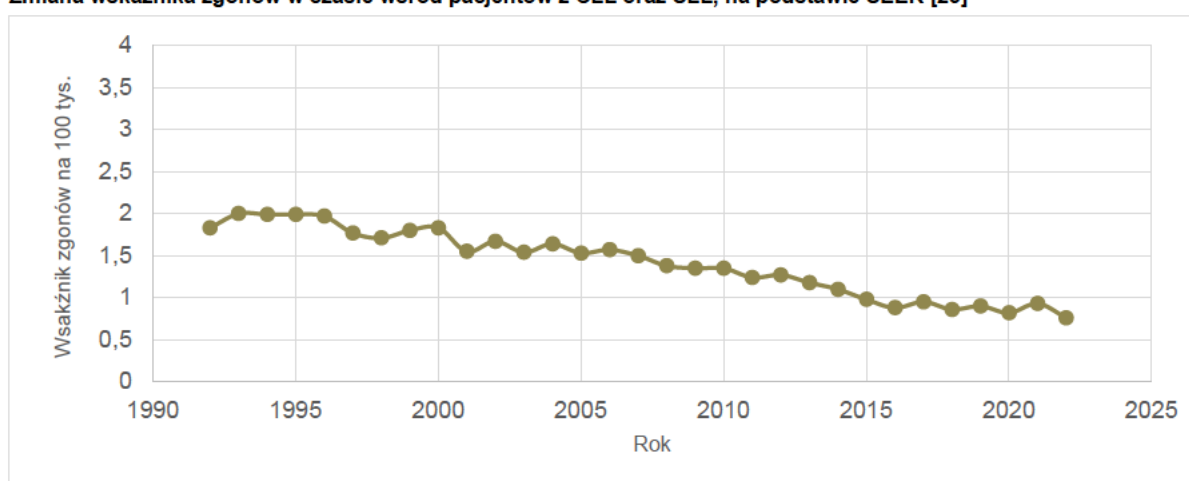
Wykres 2.

Zgony z powodu CLL w zależności od wieku na podstawie danych SEER (2019-2023) [24]



Wykres 3.

Zmiana wskaźnika zgonów w czasie wśród pacjentów z CLL oraz SLL, na podstawie SEER [23]



2.2.2. Dane polskie

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2014 r. w Polsce udzielono świadczeń zdrowotnych 14,7 tys. osobom z postawionym rozpoznaniem CLL, w tym SLL (ICD-10: C91.1). Wskaźnik chorobowości CLL i SLL 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 CLL lub SLL, 55% stanowili mężczyźni, a mediana wieku pacjentów wynosiła 68 lat u mężczyzn i 69 lat u kobiet (zakres: 20–101 lat) [25].

ZAPADALNOŚĆ

Według danych NFZ, w 2014 r. rozpoznano 3,3 tys. nowych przypadków CLL, w tym SLL, 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 CLL/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 CLL [25].

Nowsze dane pochodzące z bazy GBD wskazują, iż w 2019 r. Polska plasowała się na 9. miejscu pod względem liczby nowych zachorowań na CLL na świecie (2 751 osób) oraz ASIR wynoszącym 3,93 na 100 tys. (Tabela 1). W rankingu ogólnosiwiatowym, dla Polski odnotowano najwyższy roczny procentowy wzrost ASIR w porównaniu z pozostałymi krajami (7,48%) [4].

Tabela 1.
Zapadalność na CLL w Polsce (2019 r.) [4]

Kraj	Zapadalność w 2019 r.		
	Nowe przypadki x 10 ² [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 CLL, a ASDR wynosił 1,57 na 100 tys. (Tabela 2). W rankingu ogólnosiwiatowym, Polska plasowała się na 2. miejscu krajów z najwyższym szacowanym rocznym przyrostem ADSR (5,28%), zaraz po Jamajce [4]. Nieodnaleziono danych dotyczących umieralności z powodu SLL w Polsce.

Tabela 2.
Umieralność na CLL w Polsce (2019 r.) [4]

Kraj	Umieralność w 2019 r.		
	Zgony x 10 ² [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

Liczebność populacji docelowej oszacowanej na potrzeby analiz HTA wynosi 1 444 pacjentów (UNFIT: 1070 i FIT: 373) w 1. roku refundacji oraz 1 452 pacjentów (UNFIT: 1076 i FIT: 376) w 2. roku refundacji. Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej zawarto w analizie wpływu na budżet, będącej częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Brukinsa® [26].

2.3. Etiopatogeneza

ETIOLOGIA

Szczegółowe przyczyny rozwoju CLL i SLL nie zostały dotychczas poznane. Wyższe ryzyko zachorowania na CLL oraz SLL występuje u osób płci męskiej, w podeszłym wieku i pochodzenia kaukaskiego oraz z rodzinnym występowaniem CLL lub SLL. Na chwilę obecną wydaje się, że większe znaczenie w rozwoju choroby mają nieznane polimorfizmy genetyczne, aniżeli potencjalne czynniki środowiskowe [27]. W pojedynczych badaniach opisywano częstsze występowanie CLL / SLL 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 CLL / SLL nie został jednak jednoznacznie potwierdzony dla żadnego z powyższych czynników [27–31].

PATOGENEZA

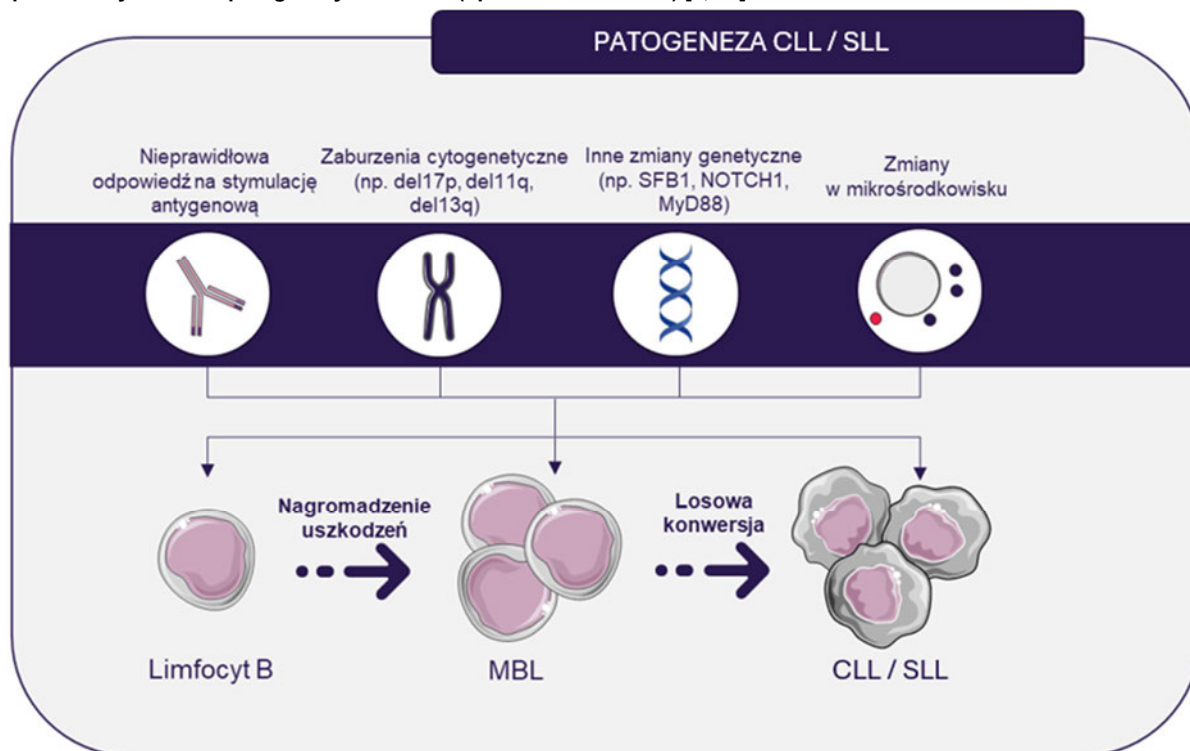
Patogeneza CLL oraz SLL jest złożonym procesem, który nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. W uproszczonym modelu rozwoju CLL / SLL można wyróżnić dwa kluczowe stadia. W pierwszym etapie patogenezy CLL / SLL dochodzi do nagromadzenia zmian genetycznych w obrębie limfocytów B, prowadzących do powstania 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% osób w wieku 60 lat oraz u 50–70% w wieku 90 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 CLL jest wynikiem pojedynczego patologicznego zdarzenia, aniżeli dalszej kumulacji uszkodzeń (Rysunek 3) [1, 32, 33].

W drugim etapie, w wyniku dalszych uszkodzeń komórek B spowodowanych nieprawidłowościami genetycznymi lub zmianami w szpiku kostnym, następuje progresja MBL do CLL / SLL [33]. 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 CLL / SLL, 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 CLL / SLL, przyczyniło się do opracowania nowych terapii celowanych w postaci antagonistów BCL2 (np. wenetoklaks) i inhibitorów BCR (I generacja: ibrutynib; II generacja: zanubrutynib, akalabrutynib) [1].

Rysunek 3.

Uproszczony schemat patogenezy CLL / SLL (opracowanie własne) [1, 33]



2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie

OBRAZ KLINICZNY

Zwykle początek CLL lub SLL jest bezobjawowy. 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 ≥ 2) [27, 34].

W badaniu fizykalnym u ok. 50–90% chorych z CLL 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 CLL często występuje również splenomegalia (25–55%) oraz hepatomegalia (15–25%). Powiększenia narządowe mają

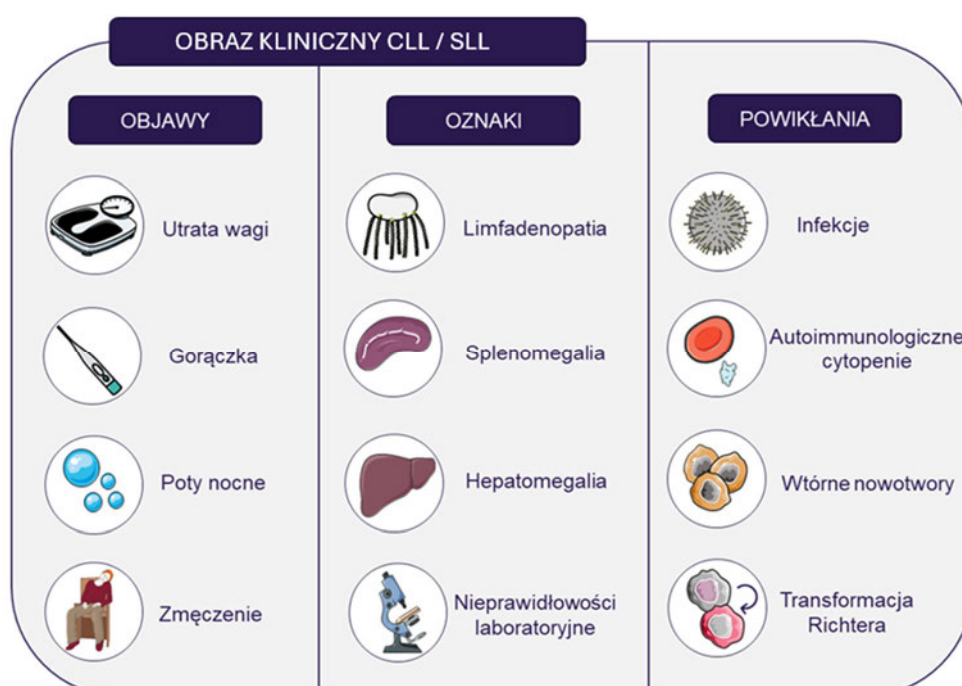
zwykle charakter twardych i bezbolesnych zmian, niewrażliwych na dotyk. Nowotwór może również naciekać na inne organy, przy czym jego obecność w tych obszarach nie ma zazwyczaj istotnego znaczenia klinicznego i prognostycznego. Naciek komórek na tkanki nieлимfatyczne najczęściej uwidacznia się na skórze (5%), w szczególności twarzy, w postaci plamek, grudek, guzków, owrzodzeń lub pęcherzy [27].

W przypadku SLL, niebiałczakowej postaci CLL, u pacjentów obserwuje się przede wszystkim powiększenie węzłów chłonnych i/lub śledziony, limfocytozę <5 G/l oraz brak cytopenii spowodowanych naciekiem szpiku kostnego [21].

W badaniach laboratoryjnych u pacjentów z CLL / SLL, 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 [27].

W bardziej zaawansowanych stadiach choroby może dochodzić do rozwoju autoimmunologicznych cytopenii, tj. autoimmunologicznej anemii hemolitycznej, agranulocytozy, immunologicznej trombocytopenii oraz wybiórczej aplazji czerwonych krwinek [27]. Ze względu na uszkodzenie układu immunologicznego, najczęstszym powikłaniem u pacjentów z CLL / SLL 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, 27]. Ponadto, około 20% pacjentów z SLL ulega progresji do CLL. Pacjenci z CLL / SLL mogą również doświadczyć transformacji nowotworowej do bardziej agresywnego typu histologicznego (transformacja Richtera) oraz rozwoju nowotworów wtórnych [1, 21, 27, 35].

Rysunek 4.
Podsumowanie obrazu klinicznego CLL / SLL



ROZPOZNANIE

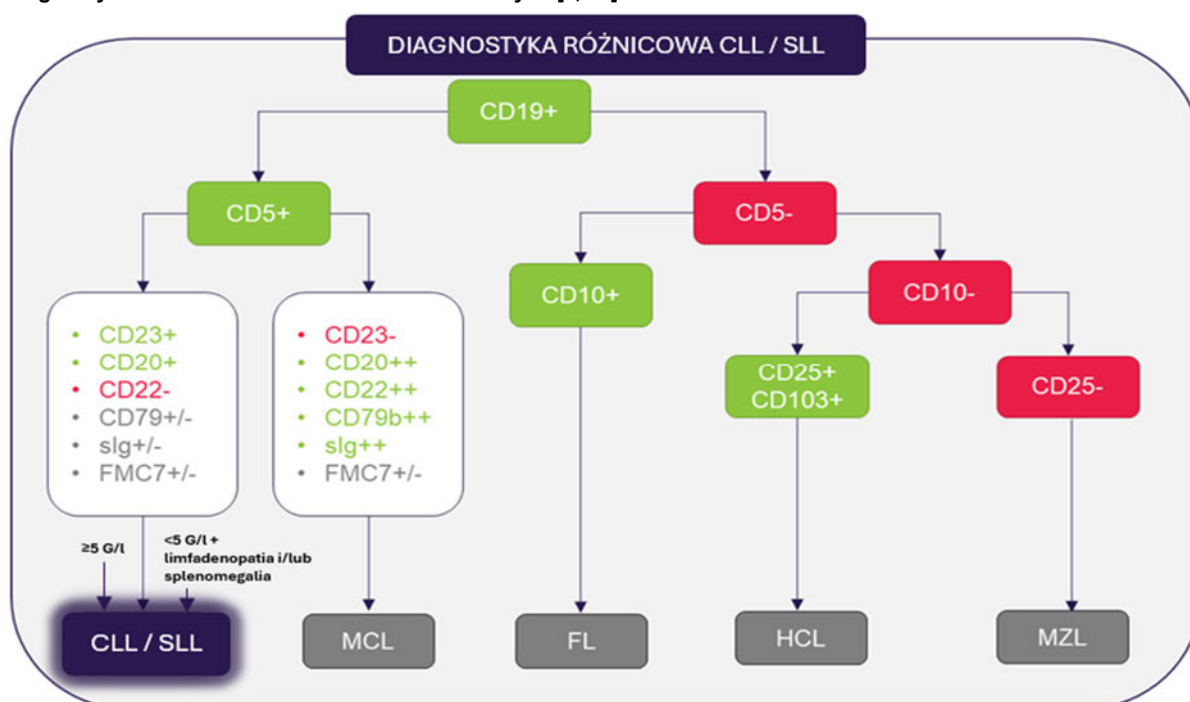
Diagnoza CLL / SLL wymaga wykonania morfologii i rozmazu krwi obwodowej oraz immunofenotypizacji limfocytów B w cytometrii przepływowej (Rozdz.2.1, Rysunek 2) [1].

Rozpoznanie stawiane jest w oparciu o obecność utrzymującej się przez co najmniej 3 mies. monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej (≥ 5 G/l) we krwi obwodowej. W rozmazie zmienione nowotworowo limfocyty B są małe i dojrzałe, ze skąpą obwódką cytoplazmy i gęstym, grudkowatym jądrem, bez widocznych jąder. 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 CLL konieczne jest wykazanie koekspresji antygenów: CD5, CD19, CD20 oraz CD23, ograniczenie ekspresji lekkiego łańcucha immunoglobulin do κ lub λ oraz niska ekspresja powierzchniowej immunoglobuliny (slg, *surface immunoglobulin*) [27, 34, 36].

Pacjenci z limfadenopatią i/lub splenomegalią, u których występują limfocyty B o typowym dla CLL immunofenotypie oraz morfologii w liczbie mniejszej niż 5 G/l, spełniają kryteria diagnostyczne dla SLL. Ostateczna diagnoza wymaga badania histopatologicznego, natomiast zgodnie z klasyfikacją WHO, CLL i SLL to odrębne manifestacje tej samej choroby [27].

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) [34].

Rysunek 5.
Diagnostyka różnicowa nowotworów B-komórkowych [1, 34]



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 CLL, w tym z SLL. 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 [34].

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 (IGVH, *immunoglobulin heavy chain variable*) oraz stężenia beta-2-mikroglobuliny oraz dehydrogenazy mleczanowej [34, 36].

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO

Ocena stopnia zaawansowania jest najważniejszym kryterium, decydującym o rozpoczęciu leczenia. W praktyce klinicznej w CLL wykorzystywane są powszechnie dwie skale: Rai oraz Binet. W przypadku pierwotnych chłoniaków węzłowych (SLL), wykorzystuje się zmodyfikowaną skalę Ann Arbor – Lugano. Skale Rai oraz Binet opierają się na wynikach badania morfologicznego krwi oraz badania fizykalnego, natomiast Lugano na badaniach obrazowych [1, 34, 37, 38].

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 3)

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, 34].

Skala Lugano jest czterostopniowa (I-IV) i opiera się przede wszystkim na liczbie zajętych węzłów i ich lokalizacji [38].

Tabela 3.
Skale oceny stopnia zaawansowania CLL [1, 34, 36]

Skala	Stopień zaawansowania	Charakterystyka
Rai	Skala oryginalna	
	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
	Skala zmodyfikowana	
	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 – najcięższy.

Tabela 4.
Skala oceny zaawansowania SLL – skala Lugano [38]

Stopień zaawansowania	Zajęcie	Status pozawęzłowy
Choroba ograniczona		
I	Jeden węzeł lub grupa sąsiadujących węzłów	Pojedyncze zmiany pozawęzłowe bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłów po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II według zakresu zajęcia węzłów chłonnych z ograniczonym ciągłym zajęciem pozawęzłowym
II*	Stopień II z „masywną” chorobą	Nie dotyczy
Choroba zaawansowana		
III	Węzły po obu stronach przepony, z zajęciem śledziony lub ograniczonym ciągłym zajęciem pozawęzłowym	Nie dotyczy
IV	Rozlane lub rozlane zajęcie jednego lub więcej narządów pozawęzłowych	Nie dotyczy

Kolorem zielonym oznaczono najniższy stopień zaawansowania klinicznego, natomiast czerwonym – najcięższy. Zakres choroby określa się za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET-CT) dla chłoniaków wychwytyjących znacznik oraz tomografii komputerowej (CT) dla chłoniaków niewychwytyjących. Migdałki, pierścień Waldeyera i śledziona są uznawane za tkankę węzłową.

*To, czy choroba w stopniu II z masywnymi zmianami (*bulky disease*) jest traktowana jako choroba ograniczona lub zaawansowana, może zależeć od histologii oraz liczby czynników rokowniczych.

2.5. Rokowanie

OGÓLNE ROKOWANIE

CLL należy do grona schorzeń przewlekłych i nieuleczalnych, o różnorodnym przebiegu klinicznym. U 30% pacjentów CLL 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 [21, 39].

Zgodnie z amerykańskimi danymi SEER z lat 2012–2018, prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia chorego z CLL oszacowano 89,3% [24]. Z kolei polskie dane NFZ wskazują, że mediana przeżycia całkowitego u chorych na CLL 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%) [25].

Należy podkreślić, iż rokowanie w CLL 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 5) [40]. Wybrane czynniki prognostyczne omówiono poniżej.

Rysunek 6.
Niekorzystne czynniki prognostyczne w CLL / SLL (opracowanie własne)

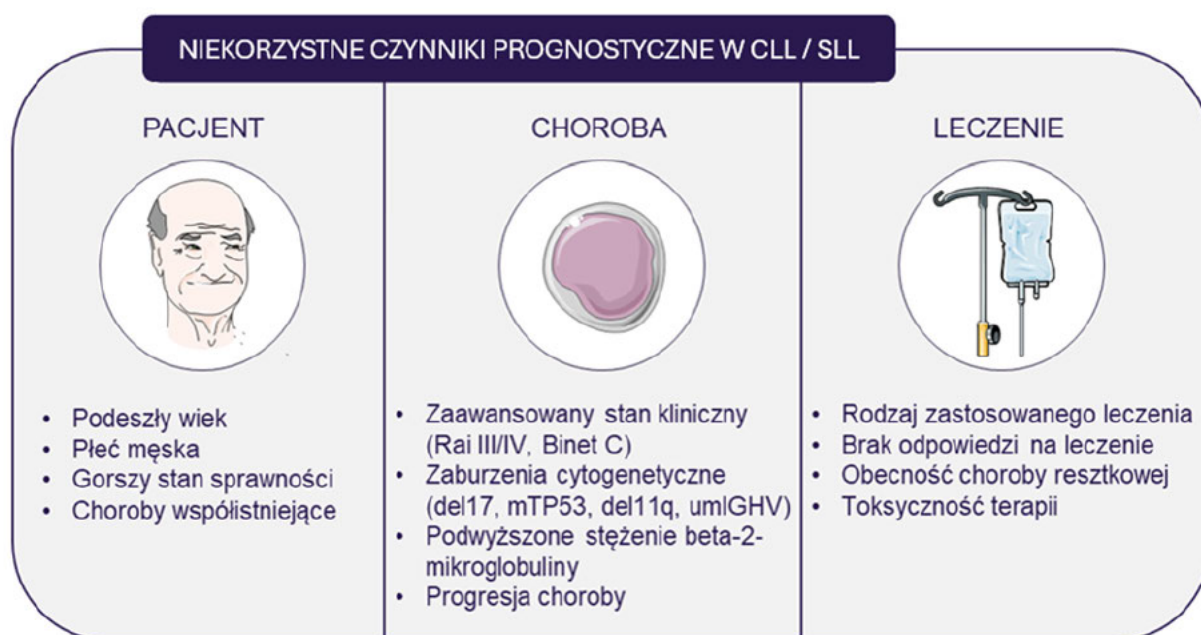


Tabela 5.
Porównanie wybranych modeli prognostycznych dla rokowania w CLL [40]

Model prognostyczny	Zmienne w modelu (punkty)	Ryzyko (punkty)	Mediana przeżycia
CLL1-PM	• Del17p (3,5)	Bardzo niskie (0–1,5)	Nie osiągnięta
	• Niezmutowany IGVH (2,5)	Niskie (2–4)	64 mies.
	• Del11q (2,5)	Wysokie (4,5–6)	41 mies.
	• Stężenie beta-2-mikroglobuliny >3,5 mg/l (2,5)	Bardzo wysokie (7–14)	28 mies.
CLL-IPI	• Czas podwajania limfocytów <12 mies. (1,5)		
	• Wiek >60 lat (1,5)		
	• Del17p lub mutacja TP53 (4)	Niskie (0–1)	Nie osiągnięta
	• Stężenie beta-2-mikroglobuliny >3,5 mg/l (2)	Pośrednie (2–3)	104 mies.

Model prognostyczny	Zmienne w modelu (punkty)	Ryzyko (punkty)	Mediana przeżycia
	• Niezmutowany IGVH (2)	Wysokie (4–6)	63 mies.
	• Pośrednie lub wysokie ryzyko w skali Rai/Binet (1)	Bardzo wysokie (7–10)	31 mies.
	• Wiek >65 lat (1)		

ROKOWANIE W ZALEŻNOŚCI OD ZABURZEŃ CYTOGENETYCZNYCH

Zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi praktyki klinicznej, przed rozpoczęciem leczenia CLL / SLL zaleca się ocenę najistotniejszych czynników prognostycznych, do których należą kluczowe parametry ryzyka cytogenetycznego i molekularnego, takie jak nieprawidłowości w genie TP53 (w tym delecja 17p obejmująca jego *locus* oraz mutacje tego genu) oraz status mutacji genu IGVH [8].

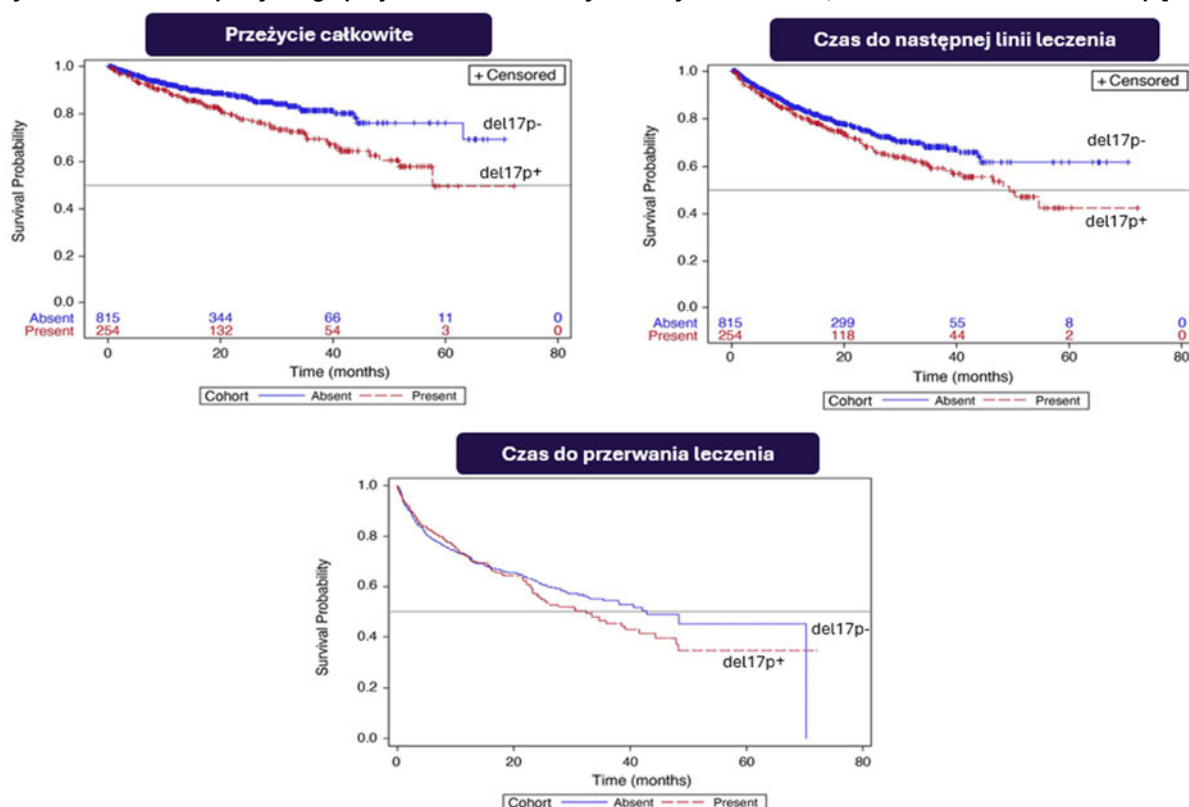
Delecja 17p i mutacja TP53

Delekcje krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) występują u 5–8% pacjentów z CLL / SLL, którzy nie byli wcześniej leczeni. Delekcje te niemal zawsze obejmują region 17p13, gdzie znajduje się kluczowy gen supresorowy nowotworów – TP53. Pacjenci z CLL / SLL oraz z del17p mają niekorzystne rokowanie – charakteryzują się krótszym czasem do rozpoczęcia leczenia, krótszym czasem trwania remisji oraz większym ryzykiem rozwoju oporności na leczenie. Przykładowo, w badaniu CLL8 porównującym leczenie FCR z FC, grupa z del17p miała najgorsze wyniki przeżycia wolnego od progresji (PFS): HR 7,49; $p < 0,0001$, a także przeżycia całkowitego (OS): HR 9,32; $p < 0,0001$ [41].

Obecnie u pacjentów z del17p nie stosuje się już immunochemioterapii, ponieważ terapie celowane wykazują znacznie lepszą skuteczność w tej grupie chorych. Mimo istotnej poprawy rokowania dzięki nowoczesnym terapiom celowanym, delecja 17p pozostaje jednym z najważniejszych niekorzystnych czynników prognostycznych [41]. W badaniu retrospektywnym obejmującym ponad 1 000 pacjentów z CLL, którzy byli leczeni ibrutynibem w I linii, wykazano iż obecność del17p korelowała z istotnie krótszą medianą OS oraz czasu do kolejnej linii leczenia (Rysunek 7). Ponadto, mediana czasu do przerwania leczenia była krótsza, przy czym przerwanie leczenia z powodu progresji choroby było istotnie częstsze w grupie z del17p w porównaniu do grupy bez del17p (20% vs 6%, $p < 0,0001$) [42].

Rysunek 7.

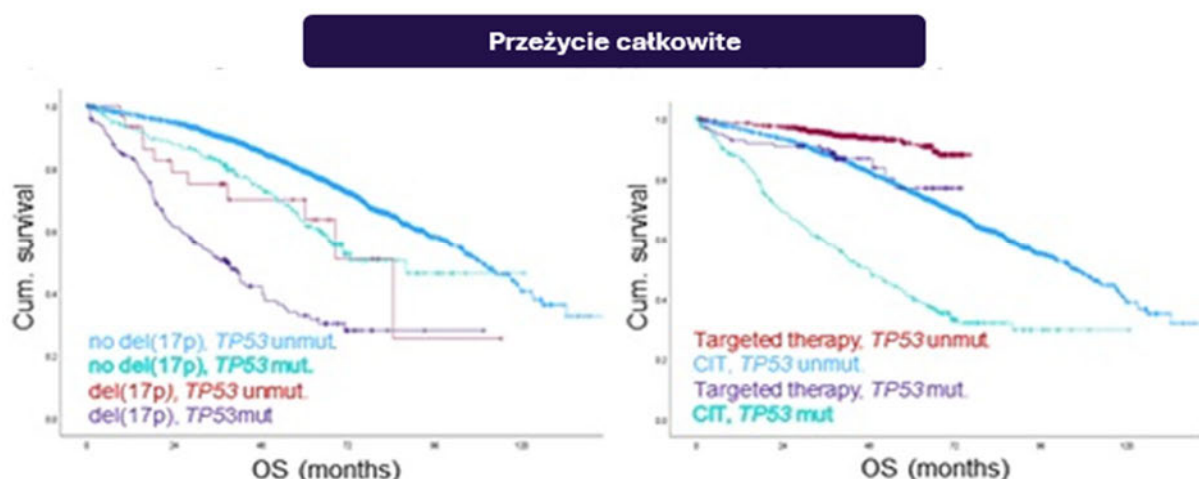
Wyniki badania retrospektywnego pacjentów z CLL leczonych ibrutynibem w I linii, w zależności od statusu del17p [42]



Okolo 90% pacjentów z del17p posiada mutację TP53, a do 65% pacjentów z mutacją TP53 ma del17p, przy czym nawet mutacje monoalleliczne TP53 wiążą się z gorszym rokowaniem. Mutacje TP53 są obecne u ok. 10% pacjentów nieleczonych, ale ich częstość wzrasta do 25–50% u chorych opornych na leczenie, co sugeruje ich nabyty charakter i związek z opornością choroby [41]. Przeprowadzona w ostatnich latach analiza mająca na celu ocenę wpływu mTP53 na rokowanie u pacjentów z CLL z uwzględnieniem rodzaju terapii wykazała, że obecność mTP53 wiązała się z krótszą medianą OS i PFS zarówno w przypadku terapii celowanych jak i immunochemioterapii, przy czym wartość parametru HR była wyższa dla immunochemioterapii (OS: HR = 3,0, $p < 0,001$; PFS: HR = 2,6, $p < 0,001$) niż dla terapii celowanych (OS: HR = 2,5, $p < 0,01$; PFS: HR = 1,6, $p < 0,01$) (Rysunek 8). Obecność lub brak mTP53 nie miała natomiast istotnego wpływu na PFS (HR 1,5; $p = 0,21$) ani na OS (HR 2,6; $p = 0,08$) w przypadku schematów leczenia opartych na ibrutynibie o ograniczonym czasie trwania [43].

Rysunek 8.

Przeżycie całkowite u pacjentów z CLL w zależności od statusu mTP53 oraz rodzaju terapii [43]



Mutacja IGVH

Status mutacji somatycznych genu IGHV (*immunoglobulin heavy variable*) stanowi niezależny czynnik prognostyczny, który pozostaje stabilny przez cały okres trwania choroby. Z tego względu powinien być oceniany u każdego pacjenta w momencie rozpoznania CLL / SLL. Pozwala on podzielić chorych z CLL / SLL na dwie grupy tj. zmutowaną (mIGVH, różnica >2% względem sekwencji germinalnej), o łagodniejszym przebiegu i lepszej odpowiedzi na immunochemioterapię oraz niezmutowaną (uIGVH, różnica ≤2%) o gorszym rokowaniu [41].

W dobie terapii celowanych status IGHV nadal ma znaczenie prognostyczne, choć mniejsze. W badaniach RESONATE i ELEVATE-TN różnice w przeżyciu wolnym od progresji między mIGVH a uIGVH były widoczne tylko w ramionach leczonych immunochemioterapią i nie występowały w ramionach leczonych inhibitorami BTK. W badaniu CLL-14, uIGVH wpływał na krótsze przeżycie wolne od progresji zarówno w grupie leczonej inhibitorem BCL-2, jak i immunochemioterapią. Ponadto, 5-letnie dane z badania MURANO wykazały, że pacjenci z nawrotową chorobą i uIGVH leczeni wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem mieli wyższe ryzyko progresji pomimo niewykrywalnej choroby resztkowej pod koniec leczenia [41].

INNE CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE

Podeszły wiek

W dotychczasowych analizach wykazano, że wiek pacjenta jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia pacjentów [44]. Zgodnie z danymi polskimi (NFZ), odsetki pacjentów z 3-letnim i 5-letnim przeżyciem maleją w kolejnych grupach wiekowych (Tabela 6) [25]. 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 CLL

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 [45]. 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 CLL w Polsce, np. w zakresie dostępu do nowoczesnych terapii o wysokiej skuteczności i niższej toksyczności niż standardowe schematy chemioimmunoterapii [25, 46].

Tabela 6.
Odsetki przeżyć u pacjentów z CLL według wieku wg danych NFZ [25]

Odsetki przeżyć		
NFZ (dane z lat 2009–2015)		
Grupa wiekowa	3-letnie (zakres)	5-letnie (zakres)
18–44 lat	92 (90–94)	90 (87–92)
45–54 lat	89 (87–92)	86 (83–89)
55–64 lat	80 (77–82)	72 (69–75)
65–74 lat	74 (71–77)	65 (61–68)
75–84 lat	55 (52–59)	41 (37–46)
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.2, Tabela 25). Maksymalnie można uzyskać 64 punkty, przy czym w przypadku CLL, uzyskanie więcej niż 6 punktów stanowi podstawę do wdrożenia leczenia o zredukowanej intensywności [47, 48].

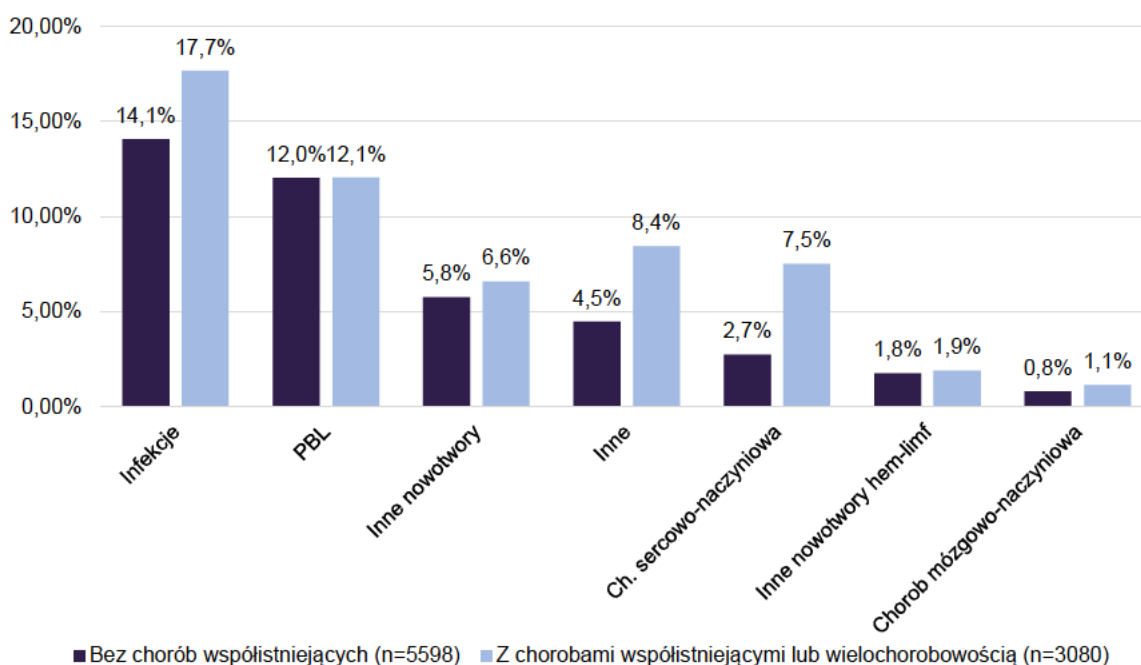
W niedawno opublikowanym badaniu Rotbain 2020, obejmującym populację 9 tys. chorych z duńskiego rejestru CLL potwierdzono, że pacjenci z chorobami współistniejącymi cechują się krótszym przeżyciem w porównaniu do nieobciążonych dodatkowymi schorzeniami [49]. Istotnie wyższe ryzyko zgonu

dotyczyło nie tylko śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, ale również bezpośrednio związanej z CLL (38% vs 34%, RR [95% CI] = 1,08 [1,01; 1,14]¹). Ryzyko zgonu z powodu CLL było szczególnie wysokie u pacjentów z chorobami nerek (HR [95% CI] = 1,88 [1,49; 2,35]), 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 CLL w całej badanej grupie były infekcje, w drugiej kolejności natomiast – progresja choroby (Wykres 4). 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 CLL (58% vs 44%) [49].

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 w grupie 555 pacjentów z nowo rozpoznaną CLL, będących uczestnikami badań CLL4 oraz CLL5, obecność ≥ 2 schorzeń współistniejących w porównaniu z < 2 była związana ze skróceniem mediany przeżycia całkowitego (71,7 versus 90,2 mies., $p < 0,001$), mediany 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 5). Powyższe dane potwierdzają, że chemioterapia nie stanowi optymalnej opcji terapeutycznej dla pacjentów z chorobami współistniejącymi [50].

Wykres 4.

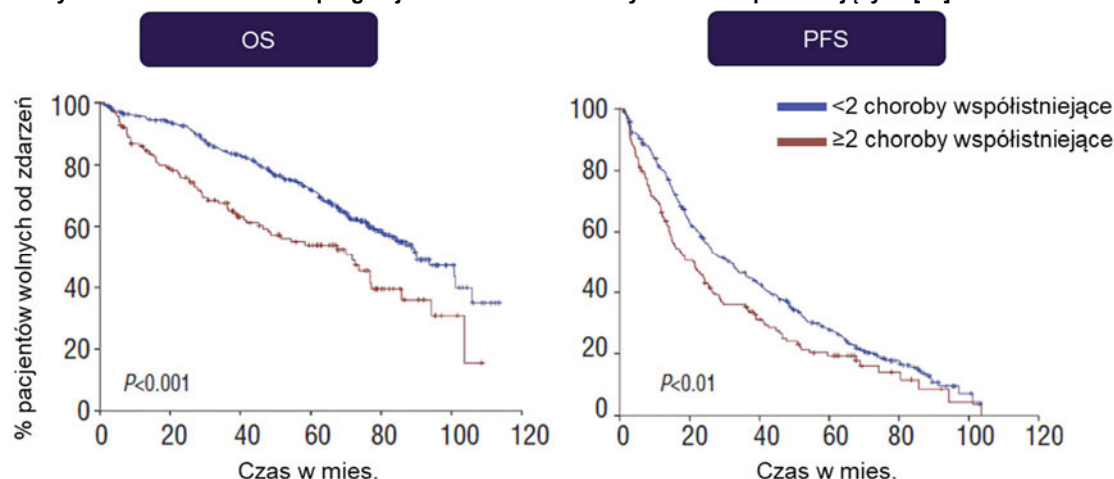
Przyczyny zgonów u pacjentów z CLL w zależności od statusu chorób współistniejących [49]



¹ Obliczenia własne.

Wykres 5.

Przeżycie całkowite i wolne od progresji w zależności od liczby chorób współistniejących [50]



Infekcje

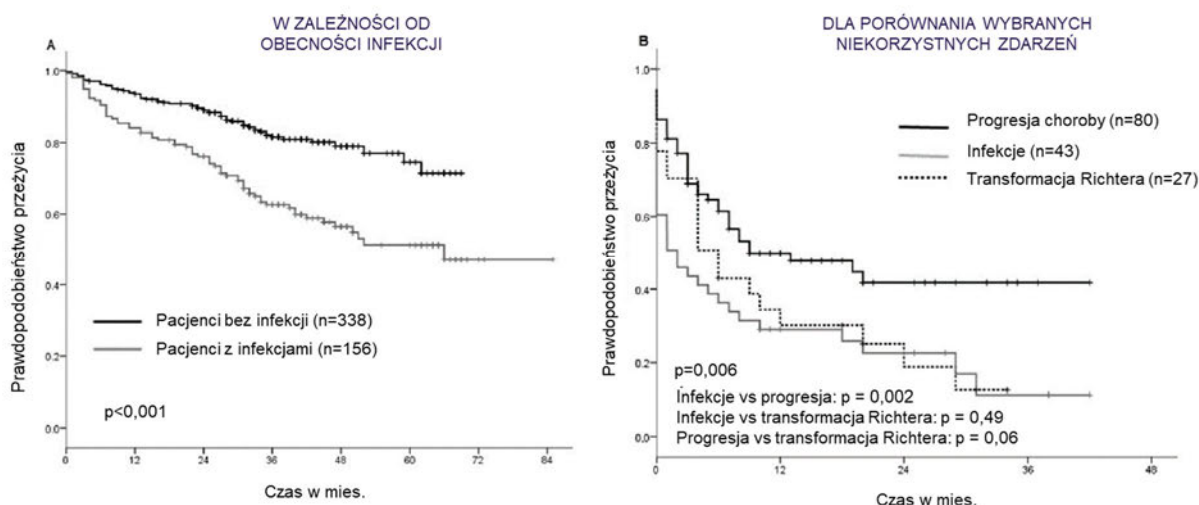
Infekcje są szczególnym rodzajem chorób współistniejących w CLL, które jednocześnie stanowią główne powikłanie samej choroby nowotworowej, jak i jej leczenia, a także jako jedna z głównych przyczyn zgonu w CLL należą do niekorzystnych czynników rokowniczych. W badaniu Williams 2017, wskaźnik zapadalności (IR, *incidence rate*) na infekcje u pacjentów z noworozpoznaną CLL wynosił 8,5/100 osobolat dla zakażeń poważnych i 50,1/100 osobolat dla łagodnych. Wyższe ryzyko zakażeń odnotowano u pacjentów z bardziej zaawansowaną klinicznie CLL oraz dłuższym czasem od rozpoznania. Co istotne, ryzyko poważnych infekcji było wyższe w trakcie leczenia CLL 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]² = 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 [51].

Jak wspomniano wcześniej, rozwój infekcji sprzyja skróceniu przeżycia chorych na CLL [49]. W analizie przeprowadzonej przez Mauro i wsp. z 2021 r. wykazano, że pacjenci leczeni ibrutinibem, 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 CLL (Wykres 6). Infekcje były również powodem zaprzestania leczenia u 9% chorych [52].

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

Wykres 6.

Przeżycie całkowite w zależności od infekcji u pacjentów leczonych schematami opartymi o ibrutynib [52]



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 [53]. W badaniu CLL8, obejmującym ponad 800 wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL, wykazano istotną zależność między uzyskaną remisją a całkowitym przeżyciem pacjentów. Trzyletni odsetek przeżycia całkowitego wynosił 95% wśród chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję, w porównaniu do 82% w grupie z remisją częściową lub jej brakiem ($p < 0,0001$) [54].

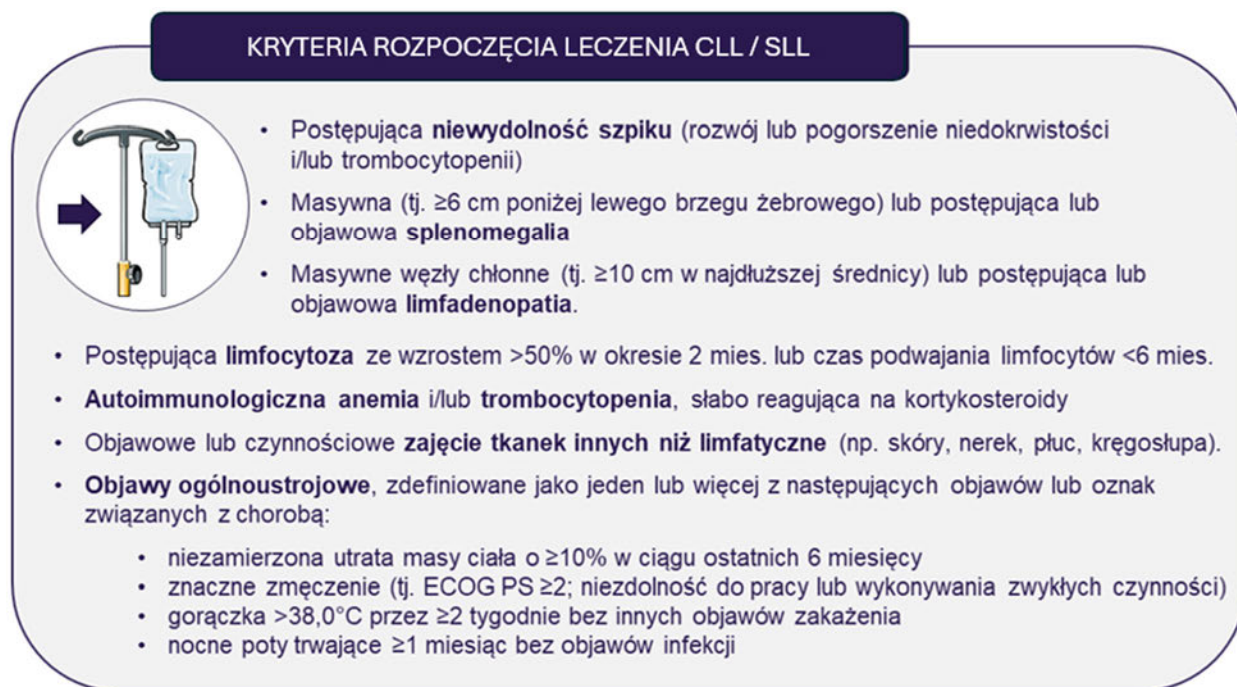
Trwający postęp w opracowywaniu nowych terapii celowanych przyniósł znaczną poprawę rokowania pacjentów, u których doszło do rozwoju oporności na chemioimmunoterapię lub nawrotu choroby. Niemniej jednak żadna z dotychczas dopuszczonych do obrotu terapii celowanych (wenetoklaks, ibrutynib, akalabrutynib, idelalizyb i in.) nie pozwala na całkowite wyleczenie, a jedynie znacząco wydłuża czas do progresji choroby i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia [55]. 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 [52]. 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 [56].

2.6. Leczenie

2.6.1. Postępowanie terapeutyczne

Postępowanie terapeutyczne w CLL / SLL 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 CLL zarówno w pierwszej jak i kolejnych liniach jest m.in. wystąpienie objawów chorobowych (*active disease*), stwierdzanie postępującej niewydolności szpiku kostnego, masywne powiększenie narządów układu limfatycznego (Rysunek 9) [17]. W leczeniu przyczynowym CLL, w tym SLL podstawową rolę odgrywa farmakoterapia. Stosuje się przede wszystkim terapie celowane, a w sytuacjach, gdy terapie celowane są niedostępne lub istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania, alternatywę stanowi immunochemioterapia bądź chemioterapia. Znacznie rzadziej w praktyce klinicznej sięga się po przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) [8]. Ponadto u pacjentów stosuje się leczenie objawowe, które może obejmować stosowanie kortykosterydów, splenektomię, radioterapię, profilaktykę przeciwniekcyjną oraz leczenie powikłań [57].

Rysunek 9.
Kryteria rozpoczęcia leczenia CLL/SLL według iwCLL [17]



Do rozpoczęcia leczenia wystarczy obecność ≥ 1 z ww. kryteriów.

LECZENIE PRZYCZYNOWE

Chemioterapia / chemioimmunoterapia

Do niedawna standardem w leczeniu CLL, zarówno nowo rozpoznanej, jak i opornej/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 (immunochemioterapia), tj. przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20, pod warunkiem, że nie są dostępne terapie celowane [8–10].** 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 IGVH). Dodatkowo agresywniejsze schematy (np. FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) obarczone są wysoką toksycznością, co uniemożliwia ich zastosowanie u pacjentów w podeszłym wieku i/lub z chorobami współistniejącymi [1, 34, 58].

Immunoterapia

Mechanizm działania immunoterapii polega na aktywacji mechanizmów naturalnej odpowiedzi immunologicznej organizmu w celu eliminacji komórek nowotworowych. Obecnie w ramach immunoterapii CLL wykorzystanie 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 [57].

Ponadto trwają także próby kliniczne nad zastosowaniem w CLL leków immunomodulujących (np. lenalidomid) oraz limfocytów T z chimerowym receptorem antygenowym (CAR-T, *chimeric antigen receptor T cells*) [1, 34, 59].

Terapie celowane

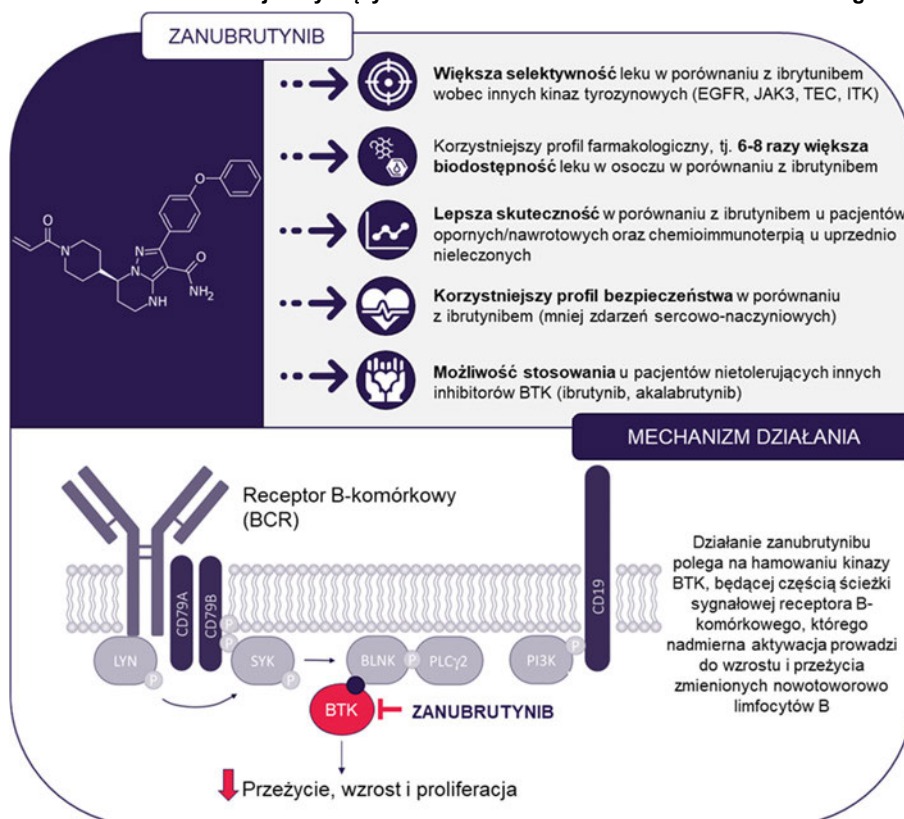
W przeciwieństwie do chemioterapii, działanie terapii celowanych ogranicza się do specyficznych komórek nowotworowych. Do chwili obecnej rejestrację w leczeniu CLL posiadają:

- inhibitory BCR, w tym:
 - inhibitory kinazy Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*), tj. inhibitory pierwszej generacji: ibrutynib, inhibitory drugiej generacji: zanubrutynib, akalabrutynib; inhibitory trzeciej generacji: pirtobrutynib;

- inhibitory PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*), tj. idelalizyb i duwelizyb;
- antagoniści białek z rodziny BCL2, tj. wenetoklaks [1, 34].

Ocenianą interwencję stanowi zanubrutynib (Brukinsa®), przeznaczony zarówno dla pacjentów uprzednio nieleczonych, jak i opornych/nawrotowych [11]. 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 hamuje kinazy tyrozynowe inne niż docelowa [12, 60]. W badaniu profilowania kinomu (zbioru genów kodujących kinazy) przeprowadzonego m.in. dla zanubrutynibu, ibrutynibu, akalabrutynibu i M27 (główny metabolit akalabrutynibu) wykazano, że zanubrutynib hamował 7 kinaz „off-target”, podczas gdy ibrutynib – 17, akalabrutynib – 15 oraz M27 – 23 [61]. Efektem powyższych odmienności farmakologicznych jest korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz większa skuteczność terapeutyczna leku (zanubrutynibu) (Rysunek 10) [12, 60]. Jak wskazują wyniki badania ALPINE, przeprowadzonego 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 [62]. 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 ≥ 3 i specjalnego zainteresowania w porównaniu z chemioimmunoterapią, opartą o bendamustynę i rytuksymab [13].

Rysunek 10.
Podsumowanie informacji dotyczących mechanizmu działania oraz cech farmakologicznych zanubrutynibu



Źródło rysunku dla mechanizmu działania: [63]

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 [64].

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, 64]. Obecnie allo-HSCT jest wyłącznie rozważane u pacjentów wysokiego ryzyka (np. del17p, mTP53 lub złożony kariotyp) z oporną/nawrotową CLL, 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) [34, 65]. Przeszczepy autologiczne wykonywane są jeszcze rzadziej niż allogeniczne, ze względu na brak wpływu procedury na długość przeżycia całkowitego pacjentów oraz jego jakość [65].

LECZENIE OBJAWOWE

W łagodzeniu objawów związanych z CLL zastosowanie może mieć kortykosterydoterapia (20–60 mg prednizonu na dobę), której głównym wskazaniem jest leczenie powikłań związanych z CLL, 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 [57]. 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 znalazła większego zastosowania [37, 57].

Splenektomię (usunięcie śledziony) można rozważać 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 [57]. Ponadto u pacjentów z CLL 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 [66].

2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

OCENA SKUTECZNOŚCI

Do oceny skuteczności leczenia CLL 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 następujące stany kliniczne:

- **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 występowanie tzw. minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) we krwi obwodowej i szpiku kostnym, tj. liczby zmienionych nowotworowo komórek niewykrywalnych standardowymi metodami laboratoryjnymi. [2].

Kryteria odpowiedzi na leczenie zgrupowane są w dwie kategorie dotyczące masy guza (grupa A) oraz wydolności szpiku kostnego (grupa B), wśród których oceniane są m.in. wymiary węzłów chłonnych, wątroby i śledziony, liczba poszczególnych elementów morfotycznych krwi oraz objawy systemowe (Tabela 7). Dla uzyskania całkowitej remisji konieczne jest spełnienie wszystkich kryteriów łącznie z grupy A i B, natomiast remisja częściowa ma miejsce w przypadku wystąpienia poprawy ≥ 2 kryteriów z grupy A oraz ≥ 1 kryterium z grupy B. Progresję choroby stwierdza się w przypadku wystąpienia któregośkolwiek 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 CLL, 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 jako główny punkt końcowy w badaniach rejestracyjnych w CLL 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 [67], a EMA akceptuje jego wybór jako I-rzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych w obszarze onkologii, nawet w przypadku badań niezaślepiionych [68]. 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*) [13]

Tabela 7.
Kryteria iwCLL odpowiedzi na leczenie u chorych na CLL / SLL [2]

Kryterium	Odpowiedź całkowita (CR)	Odpowiedź częściowa (PR)	Choroba stabilna (SD)	Progresja choroby (PD)
Grupa A				
Wymiary węzłów chłonnych	Wszystkie <1,5 cm	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej*	Zmiana w zakresie -49% do +49%	Zwiększenie o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej lub odpowiedzi na leczenie
Wymiary wątroby i/lub śledziony	Wątroba w normie, śledziona <13 cm	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmiana w zakresie -49% do +49%	Zwiększenie o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej lub odpowiedzi na leczenie
Objawy systemowe	Nieobecne	≥ 1 objaw	≥ 1 objaw	≥ 1 objaw
Limfocytoza we krwi obwodowej	W normie (<4G/l)	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmiana w zakresie -49% do +49%	Zwiększenie o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej
Grupa B				
Liczba płytek krwi	≥ 100 G/l	≥ 100 G/l lub zwiększenie o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmiana w zakresie -49% do +49%	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej
Stężenie hemoglobiny	≥ 11 g/dl (bez transfuzji ani erytropoetyny)	≥ 11 g/dl lub zwiększenie o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zwiększenie do <11 g/dl lub zwiększenie o <50% od wartości wyjściowej lub zmniejszenie o <2g/dl	Wtórnie do CLL / SLL zmniejszenie o ≥ 2 g/dl od wartości wyjściowej
Szpik kostny	Normokomórkowy, brak komórek białaczkowych i grudek z komórek limfoidalnych B	Obecność komórek białaczkowych i grudek z komórek limfoidalnych B	Bez zmian w stopniu nacieczenia szpiku	Zwiększenie odsetka komórek CLL/ SLL 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 – ≥ 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 CLL 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 CLL często cechują się

cytopeniami, które mogą być wynikiem zarówno obrazu klinicznego CLL, jak i konsekwencjami stosowanej terapii, stąd też kryteria toksyczności hematologicznej w CLL są odmienne w porównaniu z innymi, niehematologicznymi jednostkami chorobowymi (Tabela 8) [2].

W ocenie toksyczności leczenia szczególną uwagę należy zwrócić również na zakażenia, które mogą być związane zarówno z samą chorobą, jak i/lub konsekwencjami leczenia. Dlatego 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 CLL [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 neutrofili x 10 ⁹ /l	≥2	≥1 i <2	≥1 i <1	≥0,5 i <1	<0,5

2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE

Pomimo iż CLL 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. CLL 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 CLL w Polsce, pomimo dotychczasowych zmian w opiece zdrowotnej, mających na celu poprawę postępowania diagnostyczno-terapeutycznego [4].

W odniesieniu do indywidualnego stanu zdrowia chorych na CLL, przeprowadzony w 2020 r. przegląd systematyczny wykazał, iż zarówno chorzy na CLL, jak również ich opiekunowie cechują się gorszą jakością życia niż osoby z populacji ogólnej [69]. Największy wpływ na pogorszenie jakości życia pacjentów z CLL miały odczuwane zmęczenie, lęk, depresja i zaburzenia snu. Pacjenci z CLL w porównaniu z populacją ogólną cechują się również gorszym funkcjonowaniem fizycznym, emocjonalnym i społecznym, a także większym wpływem odczuwanego bólu na życie codzienne [69]. 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) [70].

Czynnikami istotnie wpływającymi na jakość życia u pacjentów z CLL są liczba linii oraz rodzaj zastosowanego leczenia. Przykładowo, chorzy niewymagający leczenia cechują się mniejszym zmęčeniem i niepokojem niż pacjenci leczeni systemowo z wykorzystaniem chemioterapii i/lub przeciwciał monoklonalnych ($p < 0,05$) [69]. 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 ($p < 0,05$) [69]. Innymi czynnikami o potwierdzonym wpływie na jakość życia pacjentów z CLL są wiek oraz stan sprawności ogólnej [69]. Dane wskazują, że pacjenci z CLL w wieku ≥ 75 lat cechują się gorszą mobilnością niż młodsi 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 [69].

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

Region geograficzny	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) w 2019 r.		
	DALY x 10 ² [95% UI]	DALY na 100 tys. [95% UI] ^a	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*)

^aWskaźnik standaryzowany wiekiem (*age-adjusted*).

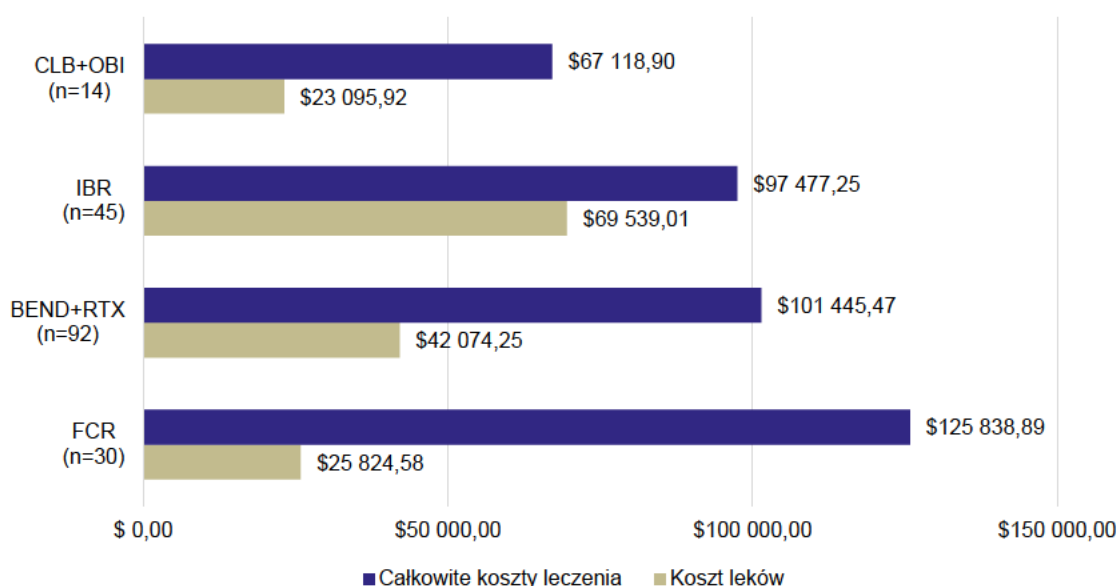
OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Zachorowanie na CLL 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 CLL wpływ ma liczba linii oraz rodzaj zastosowanego leczenia [69].

Dane z lat 2013–2015 z USA wskazują, że w 9-miesięcznym okresie obserwacji, najdroższym schematem terapeutycznym spośród najczęściej stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL był inhibitor BTK – ibrutynib (Wykres 7). 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 [71]. Potwierdzają to również 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 [72]. 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 8) [73].

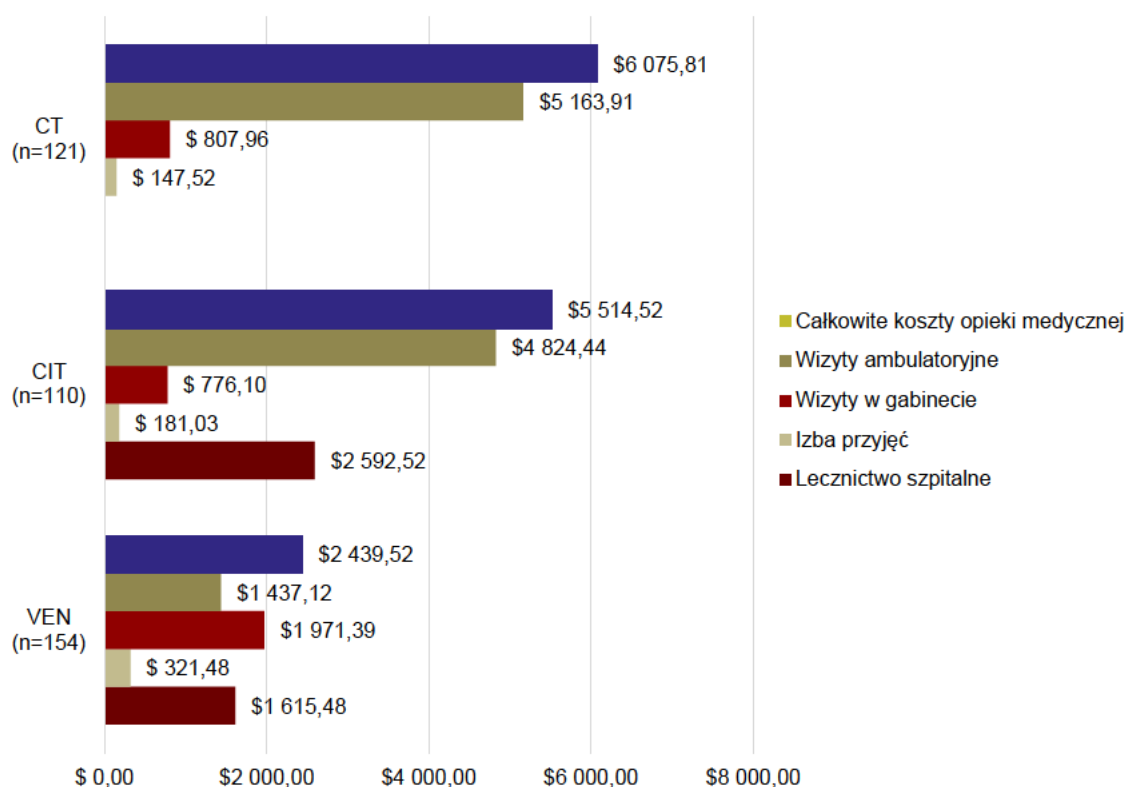
Powyższe dane potwierdzają, że stosowanie terapii celowanych nie tylko korzystnie wpływa na stan zdrowia pacjenta, dając szansę na wydłużenie przeżycia i kontrolę choroby, ale również może przyczyniać się do zmniejszenia wydatków związanych z opieką medyczną w CLL.

Wykres 7.
Średnie koszty leków i całkowite koszty leczenia w pierwszej linii CLL [71]



OKRES OBSERWACJI: 9-mies.

Wykres 8.
Miesięczne koszty leczenia CLL u pacjentów opornych/nawrotowych



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

Polskie dane nt. obciążenia ekonomicznego związanego z CLL 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 CLL. Zgodnie z wynikami

raportu, w 2022 r. łączne koszty wszystkich świadczeń w ramach programów lekowych dotyczących leczenia CLL wynosiły blisko 153 mln zł. Dla porównania, w 2016 r. łączne koszty wyniosły niecały 1 mln zł. Należy jednak zaznaczyć, że w latach 2016–2022 program lekowy dla CLL był wielokrotnie poszerzany o nowe terapie i dodatkowe subpopulacje (Tabela 10). [74]. W 2022 r. programami lekowymi dla CLL objętych było łącznie 2,7 tys. pacjentów. Z kolei nowsze dane z raportów NFZ wskazują, że w 2023 r. i 2024 r. w programie uczestniczyło odpowiednio około 4 tys. i 5,4 tys. pacjentów, a łączne koszty świadczeń wyniosły około 318 mln zł i 370 mln zł, z czego największy koszt stanowiły leki (Tabela 11) [75]. Według danych z ww. raportu Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia 16,7 tys. pacjentów z CLL/SLL było leczonych w trybie ambulatoryjnym, podczas gdy z terapii w ramach leczenia szpitalnego korzystało 6 tys. pacjentów [74].

W kontekście kosztów utraconej produktywności należy zaznaczyć, że CLL, w tym SLL, jako choroby rzadkie, które najczęściej diagnozowane są u osób w wieku okołiemerytalnym, mają ograniczony wpływ na poziom prezenteizmu i absenteizmu w populacji aktywnej zawodowo. Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), w 2024 roku w Polsce wystawiono łącznie 3,9 tys. zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy z tytułu białaczki limfatycznej (ICD-10: C91), co przełożyło się na niemal 61 tys. dni absencji chorobowej. Ponadto, wydano 104 pierwszorazowe orzeczenia o niezdolności do pracy (renty), a także 239 orzeczeń ponownych. Liczba przyznanych świadczeń rehabilitacyjnych (zarówno pierwszorazowych, jak i ponownych) wyniosła łącznie 223 (Tabela 12) [76].

Tabela 10.
Liczba pacjentów i wartość refundacji świadczeń w ramach programów lekowych B.79, B.92. i B.103. w latach 2016–2022 [74]

Rok	Liczba pacjentów, którym udzielono co najmniej jednego świadczenia	Wartość refundacji (zł)	
		Leki w programie lekowym	Świadczenia w programie lekowym
2016	5	96 941	2 552
2017	145	11 652 279	758 905
2018	518	20 836 214	2 042 964
2019	889	28 711 421	3 844 926
2020	1 215	40 433 033	5 230 099
2021	1 646	72 902 556	7 037 640
2022	2 294	139 093 101	13 555 322

Tabela 11.
Koszty świadczeń związanych z wykonaniem programu lekowego B.79 w 2023 i 2024 r. [75]

Nazwa świadczenia	Rok	Liczba osób	Koszty świadczeń [zł]
Obinutuzumab	2023	608	18 220 583,75
	2024	614	18 718 084,51
Ibrutynib	2023	1 116	83 165 261,91
	2024	1 267	85 142 289,40
Wenetoklaks	2023	1 749	167 149 538,54
	2024	1 830	138 152 377,27
Akalabrutynib	2023	582	33 169 673,16

Nazwa świadczenia	Rok	Liczba osób	Koszty świadczeń [zł]
Zanubrutynib	2024	1 029	74 256 613,17
	2023	0	0,00
	2024	594	27 575 797,58
Hospitalizacja	2023	880	1 026 769,22
	2024	917	1 197 623,81
Hospitalizacja w trybie jednodniowym	2023	1 267	3 761 012,60
	2024	5 980	4 953 868,40
Hospitalizacja w trybie ambulatoryjnym	2023	2 993	2 540 334,23
	2024	4 020	4 009 616,22
Diagnostyka ogółem	2023	4 133	8 720 116,62
	2024	5 446	14 261 328,7
Ogółem	2023	4 055	317 753 290,03
	2024	5 334	368 267 599,07

Tabela 12.
Świadczenia ZUS wydane w 2024 r. z powodu białaczek limfatycznych ogółem (ICD-10: C91) [76]

Rodzaj świadczenia ZUS		Liczba wydanych zaświadczeń w 2024 r.
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	3 944
	Liczba dni absencji chorobowej	60 889
Orzeczenia rentowe	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	11
	Całkowita niezdolność do pracy	65
	Częściowa niezdolność do pracy	28
	Łącznie	104
	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	24
Świadczenia rehabilitacyjne	Całkowita niezdolność do pracy	121
	Częściowa niezdolność do pracy	94
	Łącznie	239
	Pierwszorazowe	149
	Ponowne	74
	Łącznie	223

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 2024–2025, w których zawarto zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL/SLL. Wśród nich odnaleziono jeden dokument krajowy – kompleksowe wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów oraz *Polish Adult Leukemia Group-CLL* z 2025 r. (Tabela 13). Uwzględniając zakres analizowanego problemu decyzyjnego w niniejszym rozdziale szczegółowo przedstawiono ogólne cele terapeutyczne i zasady leczenia, a także szczegółowo opisano zalecenia dotyczące leczenia I linii CLL/SLL, pomijając zalecenia dotyczące terapii chorych z oporną/ nawrotową CLL/SLL.

Tabela 13.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia CLL

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTHiT-PALG	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2025	[8]
Wytyczne zagraniczne			
ESMO	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2024	[10]
NCCN	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL/SLL	2025	[9]
Lymphoma Research Foundation	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL/SLL	2024	[77]
Greek Consensus	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2025	[78]

ESMO – *European Society for Medical Oncology*; NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*; PTHiT-PALG – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów oraz *Polish Adult Leukemia Group-CLL*

CEL TERAPEUTYCZNY I OGÓLNE ZASADY LECZENIA

W większości przypadków CLL 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 9). Leczenie pacjentów o wysokim zaawansowaniu klinicznym (Rai III-IV, Binet C) jest wymagane. W przypadku pacjentów z objawową postacią SLL w stadium I według klasyfikacji Lugano, standardowym postępowaniem jest zastosowanie z pierwszej kolejności radioterapii miejscowo-regionalnej (RT). Natomiast pacjenci z miejscową i objawową postacią SLL, u których doszło do progresji choroby (stadium II–IV według klasyfikacji Lugano), kwalifikowani są do

odpowiedniego leczenia systemowego. Kryteria rozpoczęcia terapii pozostają takie same zarówno dla pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i dla tych z opornością lub nawrotem choroby.

I LINIA LECZENIA PACJENTÓW Z CLL / SLL

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej kluczowym czynnikiem, który należy uwzględnić przy doborze leczenia pierwszej linii u chorych z CLL/SLL kwalifikujących się do terapii, jest obecność niekorzystnych czynników genetycznych, takich jak delecja 17p i/lub mutacja genu TP53, a także status mutacji w genach IGVH. Dodatkowo należy uwzględnić choroby współistniejące (skala CIRS), wiek, stan sprawności chorego (skala ECOG lub Karnofsky'ego), działania niepożądane terapii oraz podatność na infekcje. Wybór opcji terapeutycznej powinien również uwzględniać indywidualne preferencje pacjenta, po uprzednim szczegółowym omówieniu możliwych korzyści i ryzyka związanego z leczeniem, sposobem podawania leku oraz ewentualnej konieczności hospitalizacji wynikającej z zastosowanej terapii.

Pacjenci z CLL / SLL kwalifikujący się do rozpoczęcia leczenia w pierwszej linii powinni otrzymać nowoczesne terapie celowane. Odnalezione wytyczne jasno wskazują, że rola immunochemioterapii jest aktualnie marginalna w leczeniu CLL / SLL i powinna być ograniczona do przypadków braku dostępu do leczenia celowanego lub obecności przeciwwskazań do terapii celowanych. Poniżej przedstawiono szczegółowe zalecenia z uwzględnieniem kluczowych czynników doboru terapii.

Pacjenci bez del17p/mTP53 ± mIGVH

Wytyczne (PTHiT-PALG, ESMO, Greek Consensus) w I linii leczenia CLL / SLL u pacjentów **bez del17p/mTP53 oraz ze zmutowanym IGVH (mIGVH)** zalecają przede wszystkim terapie złożone i ograniczone w czasie, tj. wenetoklaks z obinutuzumabem lub wenetoklaks z ibrutynibem. Jako alternatywne opcje terapeutyczne, zwłaszcza u pacjentów starszych lub *unfit*, wytyczne (PTHiT-PALG, ESMO) wymieniają: ibrutynib, zanubrutynib lub akalabrutynib a wytyczne ESMO dodatkowo akalabrutynib + obinutuzumab. Ponadto wytyczne ESMO oraz Greek Consensus, w sytuacji braku możliwości zastosowania terapii celowanych, dopuszczają zastosowanie schematów chemioimmunoterapii, tj. FCR u chorych z grupy FIT. Z kolei wytyczne PTHiT-PALG, w przypadku braku możliwości zastosowania leczenia celowanego – szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku i w złym stanie ogólnym – przewidują możliwość zastosowania monoterapii chlorambucylem lub cyklofosfamidem, bądź terapii skojarzonej tymi lekami z glikokortykosteroidami.

U pacjentów **bez del17p/mTP53 oraz z niezmutowanym IGVH (umIGVH)** wytyczne (PTHiT-PALG, ESMO, Greek Consensus) również zalecają te same opcje terapeutyczne, co w grupie chorych **bez del17p/mTP53 i ze zmutowanym IGVH (mIGVH)**, tj. leczenie oparte na terapiach celowanych przy czym warto zaznaczyć, że choć wytyczne PTHiT-PALG i Greek Consensus, traktują wszystkie opcje leczenia celowanego jako równorzędne to wytyczne ESMO wciąż preferują terapie o zdefiniowanym czasie leczenia, przy czym w grupie FIT lub młodszych chorych preferowane jest połączenie wenetoklaksu z ibrutynibem, natomiast w grupie UNFIT lub starszych chorych preferowane jest

połączenie wenetoklaksu z obinutuzumabem. Z kolei według wytycznych Greek Consensus w tej grupie chorych należy kierować się preferencjami pacjenta oraz profilem bezpieczeństwa inhibitorów BTK.

Wytyczne NCCN 2025 formułują zalecenia dla pacjentów bez del17p/mTP53 bez względu na status mutacji IGVH i *fit / unfit*. Wśród preferowanych schematów – obok opcji wskazywanych przez wytyczne PTHiT-PALG i ESMO – rekomendowane są również połączenia wenetoklaksu z akalabrutynibem oraz trójklewa terapia: wenetoklaks, akalabrutynib i obinutuzumab. Dodatkowo, w zależności od indywidualnych uwarunkowań klinicznych, wytyczne dopuszczają zastosowanie innych schematów leczenia, takich jak:

- ibrutynib + przeciwciało anti-CD20 u chorych z mIGVH oraz <65 r.ż.;
- FCR u chorych z mIGVH oraz <65 r.ż.;
- bentamustyna+ przeciwciało anti-CD20, obinutuzumab+chlorambucyl lub metyloprednizolon w wysokich dawkach + przeciwciało anti-CD20 u chorych, którzy nie mają dostępu do inhibitorów BTK / BCL-2 lub gdy są one przeciwwskazane lub gdy konieczne jest szybkie zmniejszenie masy guza.

Wytyczne Lymphoma Research Foundation jako jedyne nie formułują osobnych zaleceń dla pacjentów bez del17p/mTP53 ± mIGVH. podkreślają natomiast, że preferencje pacjenta są kluczowe przy wyborze między II. generacją inhibitorów BTK a schematem ograniczonym w czasie – wenetoklaks + obinutuzumab. Ponadto, w odróżnieniu od pozostałych uwzględnionych dokumentów, wytyczne nie wymieniają schematu wenetoklaks + ibrutynib wśród preferowanych lub zalecanych opcji w I linii leczenia CLL/SLL.

Pacjenci z del17p/mTP53

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (NCCN, Greek Consensus) u pacjentów z CLL / SLL i obecnością del17p / mTP53 **immunochemioterapia oraz chemioterapia jest niezalecana**. Wszystkie wytyczne praktyki klinicznej w tej grupie chorych zalecają **leczenie inhibitorami BTK (zanubrutynib, akalabrutynib oraz ibrutynib), które uznaje się za najskuteczniejszą opcję w przypadku tej grupy chorych. Ponadto, wytyczne Lymphoma Research Foundation oraz Greek Consensus zalecają w pierwszej kolejności inhibitory BTK II generacji tj. zanubrutynib lub akalabrutynib, ze względu korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do ibrutynibu**. Alternatywnie zalecane jest leczenie ograniczone w czasie (wenetoklaks + obinutuzumab lub wenetoklaks z ibrutynibem). Dodatkowo niektóre wytyczne wśród zalecanych lub preferowanych opcji wymieniają także: akalabrutynib + obinutuzumab, wenetoklaks + akalabrutynib, wenetoklaks + akalabrutynib + obinutuzumab (NCCN) oraz monoterapię wenetoklaksem (ESMO).

Wytyczne ESMO dopuszczają możliwość zastosowania idelalizybu w skojarzeniu z rytuksymabem jako opcji terapeutycznej dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do wcześniej wspomnianych terapii celowanych. Z kolei wytyczne NCCN wskazują, że w sytuacjach klinicznych, w których inhibitory BTK lub BCL-2 są niedostępne, przeciwwskazane lub gdy istnieje potrzeba szybkiej redukcji masy guza, można rozważyć alternatywne schematy leczenia. Wśród nich znajdują się: wysokodawkowany

metryloprednizolon w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub obinutuzumab stosowany w monoterapii.

Posumowanie zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej terapii dla pacjentów w I linii leczenia CLL / SLL przedstawiono poniżej (Rysunek 11).

Tabela 14.
Schematy terapeutyczne zalecane u pacjentów z CLL / SLL w I linii leczenia – podsumowanie

Schemat terapeutyczny	BRAK del17p i/lub mTP53							OBECNOŚĆ del17p i/lub mTP53					
	PTHIT-PALG 2025		ESMO 2024		Greek consensus 2025		NCCN 2025	Lymphoma Research Foundation 2024	PTHIT-PALG 2025	ESMO 2024	NCCN 2025	Greek consensus 2025	Lymphoma Research Foundation 2024
	mIGVH	umIGVH	mIGVH	umIGVH	mIGVH	umIGVH							
Schematy oparte o terapie celowane													
Zanubrutynib	✓✓	✓✓✓	✓✓✓ [I / III, A] ^a	✓✓✓ [I / III, A] ^a	-	✓✓✓	✓✓✓ [kat. 1]	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓ [III, A]	✓✓✓ [kat. 2A]	✓✓✓	✓✓✓
Ibrutynib	✓✓	✓✓✓	✓✓✓ [I, A] ^b	✓✓✓ [I,A] ^b	-	✓✓	✓✓ [kat. 1]	✓✓	✓✓✓	✓✓✓ [I,A] ^b	✓✓ [kat. 2A]	✓✓	✓
Akalabrutynib	✓✓	✓✓✓	✓✓✓ [I / III, A] ^a	✓✓✓ [I / III, A] ^a	-	✓✓✓	✓✓✓ [kat. 1]	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓ [I, A]	✓✓✓ [kat. 2A]	✓✓✓	✓✓✓
Akalabrutynib + obinutuzumab	-	-	✓✓✓ [I / III, A] ^a	✓✓✓ [I / III, A] ^a	-	✓	✓✓✓ [kat. 1]	✓✓✓	-	-	✓✓✓ [kat. 2A]	✓	-
Wenetoklaks + obinutuzumab	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓ [I,A]	✓✓✓ [I, A]	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓ [kat. 1]	✓✓✓	✓✓	✓✓ [III, A]	✓✓✓ [kat. 2A]	✓	✓✓
Wenetoklaks + ibrutynib	✓✓✓	✓✓✓	✓✓(✓) [I, A/B] ^{b,c}	✓✓(✓) [I, A/B] ^{b,c}	✓✓✓	✓✓✓	✓✓ [kat. 2A]	-	✓✓	✓✓ [III, A] ^b	✓✓ [kat. 2A]	✓	-
Wenetoklaks + akalabrutynib ± obinutuzumab	-	-	-	-	-	-	✓✓✓ [kat. 1]	-	-	-	✓✓✓ [kat. 2A]	-	-
Wenetoklaks	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓✓ [III, A]	-	-	-
Idelalizyb + rytuksymab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓✓ [II, B] ^d	-	-	-
Ibrutynib + przeciwciało anti-CD20	-	-	-	-	-	-	✓ [kat. 2B] ^e	-	-	-	-	-	-
Immunochemioterapia													
Fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR)	-	-	✓✓ [I, B] ^f	-	✓ ^f	✓	✓ [kat. 2A] ^f	x	-	-	x	x	x
Bendamustyna + przeciwciało anti-CD20	-	-	-	-	-	-	✓ [kat. 2A] ^g	x	-	-	x	x	x
Chlorambucyl + obinutuzumab	-	-	-	-	-	-	✓ [kat. 2A] ^g	x	-	-	x	x	x

Schemat terapeutyczny	BRAK del17p i/lub mTP53							OBECNOŚĆ del17p i/lub mTP53					
	PTHIT-PALG 2025		ESMO 2024		Greek consensus 2025		NCCN 2025	Lymphoma Research Foundation 2024	PTHIT-PALG 2025	ESMO 2024	NCCN 2025	Greek consensus 2025	Lymphoma Research Foundation 2024
	mIGVH	umIGVH	mIGVH	umIGVH	mIGVH	umIGVH							
Immunoterapia													
Obinutuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓ [kat. 2A] ^a	-	-
Chemioterapia													
Chlorambucyl ± kortykosteroidy	✓ ^h	-	-	-	-	-	-	x	-	-	x	-	x
Cyklofosamid ± kortykosteroidy	✓ ^h	-	-	-	-	-	-	x	-	-	x	-	x
Schematy oparte o kortykosteroidy													
HDMP + przeciwciało anti-CD20	-	-	-	-	-	-	✓ [kat. 2B/3] ^{a,i}	-	-	-	✓ [kat. 2A] ^a	-	-

✓ – możliwe do zastosowania; ✓✓ – **zalecane**; ✓✓✓ – **preferowane**; - - - niewymieniane przez wytyczne; x – **niezalecane przez wytyczne**; HDMP – metyloprednizon w wysokich dawkach; MP – metyloprednizon. Siłę rekomendacji, jeżeli była dostępna podawano w nawiasach:

NCCN: kat. 1 – jednolity konsensus na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych; kat. 2A – jednolity konsensus na podstawie niskiej jakości dowodów naukowych; kat. 2B – konsensus NCCN na podstawie niskiej jakości dowodów naukowych; kat. 3 – na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje poważna niezgodność w ramach NCCN co do tego, czy interwencja jest odpowiedni;

ESMO: I – dowody naukowe z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania klinicznego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej heterogeniczności; II – małe randomizowane badanie kliniczne lub duże randomizowane badanie kliniczne o niższej jakości metodologicznej (ryzyko błędu systematycznego); III – propektywne badania kohortowe; A – silne dowody przemawiające za skutecznością i znaczną korzyścią kliniczną, **zdecydowanie zalecane**; B – silne lub umiarkowane dowody naukowe przemawiające za skutecznością ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, **generalnie zalecane**.

a) I, A – dla pacjentów starszych lub UNFIT; III, A – dla pacjentów młodszych lub FIT;

b) leczenie ibrutynibem / ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem powinno zostać ostrożnie rozważone u pacjentów starszych z kardiologicznymi chorobami współistniejącymi;

c) I, A – dla pacjentów młodszych lub FIT; I, B – dla pacjentów starszych lub UNFIT;

d) w przypadku braku dostępu do terapii celowanych lub obecności przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia;

e) dla pacjentów <65 lat bez istotnych chorób współistniejących;

f) pacjenci FIT, którzy nie mają dostępu do terapii celowanych oraz wyłącznie w przypadku korzystnego profilu genetycznego (mIGVH oraz brak mTP53) dot. ESMO 2024; pacjenci z mIGVH oraz <65 r.ż. dot. NCCN 2025;

g) dla pacjentów którzy nie mają dostępu do inhibitorów BTK / BCL-2 lub gdy są one przeciwwskazane lub gdy konieczne jest szybkie usunięcie guza;

h) u chorych w bardzo zaawansowanym wieku, w złym stanie ogólnym, w przypadku braku możliwości zastosowania terapii celowanych;

i) kat. 3 dla pacjentów <65 lat bez istotnych chorób współistniejących;

PODSUMOWANIE

- Podstawowym celem terapeutycznym u pacjentów z CLL / SLL jest poprawa jakości i przedłużenie życia oraz kontrola progresji choroby.
- Wybór terapii jest uzależniony od wielu czynników, do których należą m.in. wiek, ogólny stan sprawności pacjenta, obecność zaburzeń cytogenetycznych i chorób współistniejących.
- Niezależnie od linii leczenia, terapię przeciwnowotworową u chorych z CLL / SLL rozpoczyna się u pacjentów z chorobą objawową lub jej progresją.
- **Aktualnie w leczeniu I linii CLL / SLL preferowane są terapie celowane** tj. zanubrutynib, akalabrutynib, ibrutynib w monoterapii lub schematy oparte na terapii celowanej i ograniczone czasowo tj. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem / ibrutynibem / akalabrutynibem.
- **Niektóre wytyczne (NCCN, Lymphoma Research Foundation, Greek Consensus) preferują zanubrutynib oraz akalabrutynib nad ibrutynibem ze względu na ich korzystniejszy profil bezpieczeństwa.**
- **Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają zanubrutynib w I linii leczenia CLL / SLL bez względu na czynniki genetyczne oraz status sprawności pacjenta.**
- Ponadto, według najnowszych wytycznych PTHiT i PALG-CLL, ESMO nieprzerwane **leczenie inhibitorami BTK, w tym zanubrutynibem, uznaje się za najskuteczniejsze u pacjentów z del17p i mTP53;**
- Immunochemioterapia oraz chemioterapia w przypadku pacjentów z del17p / mTP53 jest niezalecana ze względu na ograniczoną skuteczność takiego postępowania;
- 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 lub obecnością przeciwwskazań do terapii celowanych.

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

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

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 I linii leczenia pacjentów z CLL / SLL. Szczegółowe zestawienie informacji nt. aktualnego statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego dla substancji czynnych, wchodzących w skład poszczególnych schematów przedstawiono w Aneksie (A.1, Tabela 24).

Zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym, w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z CLL / SLL spośród schematów wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej (Rozdz. 3, Tabela 14) obecnie refundowane są:

- **terapię celowaną:** zanubrutynib w monoterapii, akalabrutynib w monoterapii, ibrutynib w monoterapii, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem (w ramach programu lekowego B.79),
- **chemioimmunoterapia:** chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem (w ramach programu lekowego B.79), schemat FCR, bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (w ramach katalogu chemioterapii),
- **chemioterapia:** chlorambucyl lub cyklofosfamid ± kortykosteroid (w ramach katalogu chemioterapii).

Refundacja terapii celowanych ograniczona jest do chorych, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.79. (szczegółowo opisano w Rozdz. 5.2, Tabela 20). **W przypadku zanubrutynibu w I linii leczenia CLL, refundacja obejmuje wyłącznie pacjentów niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (subpopulacja UNFIT).** Ibrutynib w monoterapii refundowany jest u pacjentów z del17p i/lub mTP53 lub umIGHV, bez względu na status sprawności (FIT/UNFIT), a akalabrutynib w monoterapii, wenetoklaks z obinutuzumabem oraz wenetoklaks z ibrutynibem finansowane są bez żadnych dodatkowych ograniczeń. Pozostałe terapie celowane, zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, nie podlegają obecnie w Polsce refundacji (Tabela 15).

Oprócz powyższego, chemioimmunoterapia – chlorambucyl z obinutuzumabem, finansowana jest w ramach programu B.79. wyłącznie w populacji UNFIT. Dodatkowo, rytuksymab i bendamustyna podlegają finansowaniu w ramach katalogu chemioterapii, jednak zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, rytuksymab może być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a finansowanie bendamustyny u pacjentów z CLL w I linii leczenia jest ograniczone do stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających

fludarabinę. Finansowanie pozostałych refundowanych terapii z zakresu chemioimmunoterapii / chemioterapii tj. schemat FCR nie jest ograniczone dodatkowymi kryteriami (Tabela 15).

Tabela 15.

Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego schematów terapeutycznych u pacjentów w I linii leczenia CLL [79, 80]

Schemat terapeutyczny	Rejestracja	Zalecane	Refundacja w I linii CLL					
			BRAC del17p i/lub mTP53				OBECNOŚĆ del17p i/lub mTP53	
			mIGVH		umIGVH		FIT	UNFIT
			FIT	UNFIT	FIT	UNFIT		
Terapie celowane								
Zanubrutynib	TAK	TAK	NIE	TAK, PrL B.79.	NIE	TAK, PrL B.79.	NIE	TAK, PrL B.79.
Ibrutynib	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK, PrL B.79		TAK, PrL B.79	
Akalabrutynib	TAK	TAK	TAK, PrL B.79		TAK, PrL B.79		TAK, PrL B.79	
Akalabrutynib + obinutuzumab	TAK	TAK	NIE		NIE		NIE	
Wenetoklaks + obinutuzumab	TAK	TAK	TAK, PrL B.79		TAK, PrL B.79		TAK, PrL B.79	
Wenetoklaks + ibrutynib	TAK	TAK	TAK, PrL B.79		TAK, PrL B.79		TAK, PrL B.79	
Wenetoklaks + akalabrutynib ± obinutuzumab	TAK	TAK	NIE		NIE		NIE	
Wenetoklaks	TAK	TAK	NIE		NIE		NIE	
Idelalizyb + rytuksymab	TAK	TAK	NIE		NIE		NIE	
Ibrutynib + przeciwciało anty-CD20	TAK	TAK	NIE		NIE		NIE	
Chemioimmunoterapia								
Fludarabina+ cyklofosamid + rytuksymab (FCR)	TAK	TAK*	TAK (WLR C.25, C.13 i C.51)		TAK (WLR C.25, C.13 i C.51)		TAK (WLR C.25, C.13 i C.51)	
Bendamustyna + przeciwciało anty-CD20	TAK	TAK*	NIE	TAK (WLR C.67. ^a , C.51)	NIE	TAK (WLR C.67. ^a , C.51)	NIE	TAK (WLR C.67. ^a , C.51)
Chlorambucyl + obinutuzumab	TAK	TAK*	NIE	TAK, PrL B.79.	NIE	TAK, PrL B.79.	NIE	TAK, PrL B.79.
Immunoterapia								
Obinutuzumab	TAK	TAK*	NIE		NIE		NIE	
Chemioterapia								
Chlorambucyl ± kortykosteroidy	TAK	TAK*	TAK (WLR C.8.)		TAK (WLR C.8.)		TAK (WLR C.8.)	
Cyklofosamid ± kortykosteroidy	TAK	TAK*	TAK (WLR C.13.)		TAK (WLR C.13.)		TAK (WLR C.13.)	

Schemat terapeutyczny	Rejestracja	Zalecane	Refundacja w I linii CLL					
			BRAK del17p i/lub mTP53				OBECNOŚĆ del17p i/lub mTP53	
			mIGVH		umIGVH		FIT	UNFIT
			FIT	UNFIT	FIT	UNFIT		
			Pozostałe					
HDMP + przeciwciało anty-CD20	NIE	TAK*	NIE		NIE			

Stan na 12.08.2025 r.; kolorem zielonym oznaczono schematy zarejestrowane w I linii CLL / zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej / refundowane; *kolorem musztardowym oznaczono schematy zalecane w przypadku brak możliwości leczenia terapią celowaną; kolorem czerwonym oznaczono schematy niezarejestrowane w I linii CLL / nierefundowane

a) dot. bendamustyny: w I linii refundacja dla pacjentów z CLL (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta), u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę;

b) chłoniaki nieziarnicze;

c) chłoniaki nieziarnicze i ostre białaczki dot. Epirubicin Ebewe, brak wskazania w CLL / SLL dot. Epirubicin Accord;

d) leczenie paliatywne białaczek i chłoniaków;

e) refundacja we wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji

4.2.Rekomendacje finansowe

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania zanubrutynibu (Brukinsa®) w I linii leczenia CLL. 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).

Wszystkie analizowane agencje HTA wydały rekomendacje w sprawie finansowania leku Brukinsa® u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL (Tabela 16).

Tabela 16.
Podsumowanie odnalezionych rekomendacji finansowych w I linii leczenia CLL / SLL

AOTMiT	NICE	SMC	PBAC	IQWiG	HAS	CADTH
NR	PR	PR	PR	DK	PR	PR

Stan na dzień: 5.06.2025 r.; PR – rekomendacja pozytywna; NR – negatywna rekomendacja; DK – przesłanka dodatkowych korzyści klinicznych

Wszystkie agencje HTA pozytywnie zaopiniowały refundację zanubrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL, z wyjątkiem polskiej agencji AOTMiT. Warto jednak wspomnieć, że w większości przypadków wnioski refundacyjne składane przez podmiot odpowiedzialny dotyczyły populacji zawężonej względem wskazania rejestracyjnego. W związku z tym wiele agencji oceniało zasadność stosowania leku u pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do terapii schematami opartymi na fludarabinie i/lub wykazywali obecność niekorzystnych czynników genetycznych, takich jak delecja 17p lub mutacja TP53. Na tym tle wyróżnia się decyzja australijskiej agencji PBAC, która w 2023 r. uznała zasadność finansowania zanubrutynibu w całej populacji rejestracyjnej, mimo że we wniosku refundacyjnym wskazano grupę pacjentów zawężoną do chorych uprzednio nieleczonych, niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii z fludarabiną. PBAC zdecydował o usunięciu zapisu dotyczącego przeciwwskazań do leczenia opartego na fludarabinie, uznając go za nieadekwatny w kontekście terapii celowanych. Podkreślono, że kryteria takie jak CIRS czy wiek pacjenta opracowano pierwotnie w celu oceny możliwości tolerancji intensywnej chemioimmunoterapii (np. schemat FCR), czyli leczenia o wysokiej toksyczności. W przypadku terapii celowanych, takich jak zanubrutynib, skuteczność i tolerancja leczenia w znacznie mniejszym stopniu zależą od ogólnej wydolności chorego czy funkcji nerek, co czyni te ograniczenia klinicznie nieuzasadnionymi. PBAC wskazał również, że wybór terapii powinien być podejmowany wspólnie przez lekarza i pacjenta, z uwzględnieniem szerszego wachlarza czynników, takich jak cechy biologiczne choroby czy indywidualne ryzyka narządowe, a nie wyłącznie na podstawie sztywnych kryteriów opisujących przeciwwskazania do chemioimmunoterapii. Zwrócono ponadto uwagę, że stosowanie chemioimmunoterapii w CLL jest w praktyce bardzo rzadkie i systematycznie maleje, przez co utrzymywanie takich zapisów nie wnosi realnej wartości, a jedynie niepotrzebnie ogranicza dostęp pacjentów do skutecznego leczenia.

Odmienne postąpiła szkocka agencja SMC, która co prawda oceniała skuteczność leku w całej populacji rejestracyjnej, jednak rekomendację pozytywną wydała jedynie dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chemioimmunoterapią.

W opinii poszczególnych agencji HTA głównymi argumentami przemawiającymi za finansowaniem zanubrutynibu w I linii leczenia CLL były jego wysoka skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Podkreślano dobrą tolerancję leczenia, w tym niższą częstość występowania działań niepożądanych w porównaniu z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi (np. chemioimmunoterapia, IBR czy AKA+OBI), co ma szczególne znaczenie w populacji pacjentów starszych i obciążonych chorobami współistniejącymi. Na tej podstawie część agencji wskazała, że terapia zanubrutynibem może zapewniać dodatkowe korzyści kliniczne względem standardowych metod leczenia (np. IBR). Z kolei w innych rekomendacjach zwracano uwagę na praktyczne zalety stosowania leku – doustna forma podania zanubrutynibu zmniejsza konieczność hospitalizacji, co może przyczyniać się do poprawy jakości życia pacjentów i odciążenia systemu opieki zdrowotnej. W niektórych krajach, takich jak Kanada czy Australia, dodatkowym argumentem przemawiającym za finansowaniem zanubrutynibu była jego potencjalna efektywność kosztowa, szczególnie w kontekście ograniczonego dostępu do innych terapii celowanych.

Szczegółowy opis rekomendacji dotyczących finansowania zanubrutynibu w I linii leczenia CLL / SLL znajduje się w Tabeli 17.

Tabela 17.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania zanubrutynibu w populacji uprzednio nieleczonej (stan na dzień 5.06.2025 r.)

Agencja	Szczegóły rekomendacji	Ref.
AOTMiT (2023)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 80/2023 Rekomendacja: negatywna Populacja: pacjenci z CLL w I i II linii leczenia spełniający kryteria włączenia do PrL B.79. Uzasadnienie: brak istotności statystycznej w zakresie przeżycia całkowitego dla porównań bezpośrednich ZAN z BR, IBR w monoterapii; brak porównania ZAN z CLB+OBI; ograniczenia analizy ekonomicznej tj. ekstrapolacja wyników badania poza horyzont czasowy badań; obciążenie budżetu płatnika; wnioskowanie obarczone jest niepewnością ze względu na wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, a także przyjętych szacunkowych udziałów w rynku leków.	[81]
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2023 Rekomendacja: negatywna Populacja: pacjenci z CLL w I i II linii leczenia spełniający kryteria włączenia do PrL B.79. Uzasadnienie: brak korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z komparatorami, brak efektywności kosztowej lub terapia droższa w stosunku do komparatora, potencjalne korzyści z leczenia (redukcja progresji choroby, poprawa tolerancji leczenia) nie uzasadniają znacznych prognozowanych obciążeń płatnika	[82]
NICE (2023)	Rekomendacja: pozytywna Populacja wnioskowana: pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni (I linia) z del17p lub mTP53 lub pacjenci niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR / BR Uzasadnienie: korzyści w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby w porównaniu z BR / IBR; pomimo braku badań klinicznych dla innych komparatorów ZAN w opinii NICE jest opłacalny kosztowo tylko w I linii leczenia w przypadku CLL wysokiego ryzyka / niewysokiego ryzyka, gdy FCR lub BR są nieodpowiednie dlatego ZAN zalecany jest tylko w tych populacjach.	[83]

Agencja	Szczegóły rekomendacji	Ref.
SMC (2023)	Rekomendacja: pozytywna z zawężeniem populacji wnioskowanej	[84]
	Populacja wnioskowana: pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni	
	Populacja rekomendowana: pacjenci z CLL niekwalifikujący się do leczenia chemioimmunoterapią	
	Uzasadnienie: brak dostępu do uzasadnienia (na stronie SMC dostępna jedynie skrócona wersja rekomendacji)	
CADTH (2023)	Rekomendacja: pozytywna warunkowa	[85]
	Populacja: pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni oraz niekwalifikujący się do leczenia schematami opartymi na fludarabinie	
	Uzasadnienie: ZAN oceniono w leczeniu I linii CLL, uwzględniając dwie grupy pacjentów: bez czynników wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do terapii FCR, oraz z czynnikami wysokiego ryzyka, u których FCR jest nieskuteczne. W obu przypadkach wg CADTH ZAN może stanowić alternatywę terapeutyczną, szczególnie w przypadkach, w których możliwość leczenia innymi inhibitorami BTK jest ograniczona. W badaniach klinicznych ZAN wykazał przewagę nad BR w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Choć dane porównawcze z innymi inhibitorami BTK i terapiami opartymi na VEN są ograniczone, ZAN może być preferowany ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa i doustną formę podania. Dodatkowo, analiza ekonomiczna oparta na cenach jawnych IBR i ACA wskazuje na potencjalne oszczędności w porównaniu do IBR i ACA. CADTH sugeruje uwzględnienie również poufnych cen komparatorów, aby potwierdzić utrzymanie opłacalności ZAN. Warunki pozytywnej rekomendacji obejmują w większości szczegółowe kryteria rozpoczęcia / zaprzestania leczenia ZAN (tj. status sprawności, określenie czasu leczenia, badania dodatkowe) i nie zawężają w sposób istotny populacji wnioskowanej	
PBAC (2023)	Rekomendacja: pozytywna z rozszerzeniem populacji wnioskowanej	[86]
	Populacja wnioskowana: pacjenci z CLL / SLL uprzednio nieleczeni oraz niekwalifikujący się do leczenia schematami chemioimmunoterapii opartymi na fludarabinie	
	Populacja rekomendowana: pacjenci z CLL / SLL uprzednio nieleczeni	
	Uzasadnienie: PBAC uznał, że dotychczasowe kryteria kwalifikacji do leczenia VEN+OBI (komparator dla ZAN) nie są adekwatne dla terapii celowanych. W związku z tym decyzja o zastosowaniu ZAN powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem cech biologicznych choroby i ryzyka narządowego, bez ograniczania populacji do pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chemioimmunoterapią opartą na fludarabinie. PBAC uznał, że dane kliniczne w odpowiednim stopniu potwierdzają niegorszą skuteczność i bezpieczeństwo ZAN względem VEN+OBI, choć z pewną niepewnością wynikającą z pośrednich porównań i niedojrzałości danych, zwłaszcza w zakresie przeżycia całkowitego. Uwzględniono również pozytywne opinie pacjentów i klinicystów dotyczące łatwości stosowania, dobrej tolerancji, ograniczenia wizyt szpitalnych i poprawy jakości życia. Jednocześnie PBAC zwrócił uwagę na ryzyko przedwczesnego stosowania terapii doustnej u pacjentów bezobjawowych, dlatego zalecił uwzględnienie kryteriów iwCLL jako warunku rozpoczęcia leczenia ZAN oraz rozszerzenie tego podejścia na wszystkie terapie stosowane w CLL/SLL.	
HAS (2023)	Rekomendacja: pozytywna	[87]
	Populacja wnioskowana: pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni oraz bez del17p i/lub mTP53, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny LUB z del17p i/lub mTP53	
	Uzasadnienie: komisja uznała, że ZAN ma istotną wartość kliniczną w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy wcześniej nie byli leczeni, pod warunkiem że występuje u nich del17p i/lub mTP53, lub gdy nie mają tych zmian genetycznych, ale nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. W tych przypadkach komisja wydała pozytywną opinię dotyczącą wpisania leku na listę refundacyjną oraz do stosowania w instytucjach publicznych, zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniem i dawkowaniem. Proponowany poziom finansowania: 100%.	
IQWiG (2023)	Rekomendacja: przesłanka znacznej dodatkowej korzyści klinicznej w populacji zawężonej w porównaniu do wnioskowanej	[88, 89]
	Populacja wnioskowana: pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni	
	Populacja rekomendowana: pacjenci z CLL bez genetycznych czynników ryzyka, niekwalifikujący się do leczenia FCR	
	Uzasadnienie: ZAN w porównaniu z BR, wykazuje zarówno korzyści, jak i pewne ograniczenia u pacjentów bez czynników ryzyka genetycznego, niekwalifikujących się do leczenia FCR. Główne zalety dotyczą mniejszej częstości poważnych i łagodnych działań niepożądanych, co oceniono jako znaczną korzyść. W niektórych skalach objawowych i funkcjonalnych (EORTC QLQ-C30) zaobserwowano również poprawę jakości życia, choć tylko w wybranych podgrupach. Z drugiej strony, u kobiet odnotowano sygnały mniejszej korzyści w jakości życia oraz większej szkodliwości w zakresie łagodnych działań niepożądanych. Brak jest jednak dostępnych danych dla pacjentów bez czynników ryzyka genetycznego, którzy kwalifikują się do	

Agencja	Szczegóły rekomendacji	Ref.
	leczenia FCR, oraz dla pacjentów z czynnikami ryzyka genetycznego. W związku z tym nie można ocenić potencjalnej korzyści ze stosowania ZAN w tych grupach.	

ACA – akalabrutynib; BR – bendamustyna + rytuksymab; CLB+OBI – chlorambucyl + obinutuzumab; del17p – delecja 17p; FCR – fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab; IBR – ibrutynib; mTP53 – mutacja białka TP53, VEN – wenetoklaks; VEN+OBI – wenetoklaks+obinutuzumab; ZAN – zanubrutynib

5. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualna praktyka kliniczna w populacji docelowej została opracowana w oparciu o stanowiska polskich ekspertów klinicznych w zakresie diagnostyki i leczenia CLL, uwzględniające aktualne zlecenia Ministra Zdrowia dotyczące tej jednostki chorobowej. Dodatkowo, opis codziennej praktyki klinicznej został uzupełniony o dane Narodowego Funduszu Zdrowia, pochodzące zarówno ze sprawozdań Prezesa NFZ, jak i z informacji opublikowanych na portalu e-Zdrowie, dotyczących realizacji programu lekowego B.79 dla chorych na CLL.

5.1. Stanowiska ekspertów klinicznych

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych z zakresu hematologii w odniesieniu do zlecenia MZ 103/2024 można jednoznacznie stwierdzić, że w populacji docelowej, tj. pierwszej linii leczenia CLL w Polsce dominującym standardem są nowoczesne opcje terapeutyczne, tj. terapie celowane. **Schematy immunochemioterapii, takie jak FCR, BR czy CLB+OBI, nie znajdują obecnie istotnego zastosowania klinicznego w warunkach codziennej praktyki klinicznej (Tabela 18).**

Eksperci wskazują, że:

- immunochemioterapia może być rozważana wyłącznie w wyjątkowych przypadkach, tj. u pacjentów młodych, bez chorób współistniejących i tylko wtedy, gdy leczenie celowane jest niedostępne,
- wyniki licznych badań klinicznych (CLL13, CLL14, ELEVATE TN) potwierdzają wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa terapii celowanych w porównaniu do immunochemioterapii,
- dostępność refundowanych terapii celowanych w ramach programu lekowego B.79 obejmuje obecnie praktycznie wszystkich pacjentów z CLL – niezależnie od profilu molekularnego.

W świetle przytoczonych opinii ekspertów należy uznać, że terapie z zakresu immunochemioterapii w analizowanej populacji pacjentów są wykorzystywane niezwykle rzadko, a ich zastosowanie ogranicza się wyłącznie do szczególnych przypadków klinicznych – przede wszystkim tam, gdzie zastosowanie terapii celowanych nie jest możliwe. Standardem leczenia I linii CLL w Polsce są obecnie nowoczesne schematy terapeutyczne oparte na inhibitorach BTK i BCL2, które zapewniają wyższą skuteczność oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa.

Tabela 18.
Stanowiska ekspertów klinicznych nt. aktualnej praktyki klinicznej w populacji docelowej zawarte w opiniach do zlecenia MZ nr 103/2024 ZLC

Ekspert	Stanowisko / Opinia
prof. dr hab. Dariusz Wołowicz	„[...] CIT odgrywa obecnie marginalną rolę w leczeniu pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Obecnie obowiązujące rekomendacje ESMO – aktualizacja 2024, zalecają CIT jedynie u pacjentów z rokowniczo korzystnym profilem cytogenetyczno-molekularnym, gdy leczenie celowane jest nierefundowane . W Polsce leczenie celowane jest dostępne do leczenia pierwszej linii dla praktycznie wszystkich pacjentów niezależnie od molekularno-genetycznych czynników

Ekspert	Stanowisko / Opinia
	ryzyka (wenetoklaks + obinutuzumab, zanubrutynib w monoterapii, ibrutynib + wenetoklaks). W mojej ocenie, w codziennej praktyce klinicznej CIT w leczeniu pierwszej linii podaje się w Polsce jedynie w wyjątkowych sytuacjach. Dlatego też, biorąc pod uwagę cel niniejszej analizy weryfikacyjnej, porównanie przedmiotowej technologii z CIT jako komparatora wydaje mi się zbyteczne.”
prof. dr hab. Bartosz Puła	„W dobie dostępności terapii celowanych stosowanie immunochemioterapii (FCR, BR oraz obinutuzumab-chlorambucyl) nie ma istotnego klinicznie uzasadnienia z uwagi na ich toksyczność powyższych terapii oraz ich gorszą skuteczność w porównaniu do schematów opartych na stosowaniu inhibitorów BTK, BCL2 i przeciwciał monoklonalnych anty-CD20. Wg najnowszych zaleceń ESMO 2024 r. (Eichhorst i wsp.) potencjalnie najskuteczniejszy, jednak zarazem najbardziej toksyczny schemat FCR wymieniany jest jedynie jako opcja u pacjentów „fit” bez istotnych chorób towarzyszących oraz bez wysokiego ryzyka i to z zastrzeżeniem, że powinien być wyłącznie stosowany w przypadku braku dostępności do leczenia celowanego (inhibitory BTK i BCL2). Wyższą skuteczność leczenia celowanego w stosunku do schematów immunochemioterapii potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych (CLL13, CLL14, ELEVATE TN). Biorąc pod uwagę obecnie dostępne formy terapii, wysoka skuteczność leczenia celowanego stosowanie immunochemioterapii nie jest zasadne. Ponadto, w dobie nowych terapii i wyników randomizowanych badań klinicznych immunochemioterapia nie wchodzi również w skład ramienia porównawczego wielu prowadzonych oraz nowych badań klinicznych z uwagi na swoją toksyczność oraz niższą skuteczność w stosunku do leczenia celowanego.”
Dr Elżbieta Iskierka-Jażdżewska	„Zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi EHA z września 2024 r. dotyczącymi terapii przewlekłej białaczki limfocytowej immunochemioterapia powinna być stosowana wyłącznie w sytuacjach, gdy nie są dostępne nowoczesne, rekomendowane terapie (monoterapia inhibitorami BTK, schemat wenetoklaks+ibrutynib, schemat wenetoklaks + obinutuzumab). W praktyce klinicznej w Polsce z uwagi na dostęp do nowych terapii w ramach programu lekowego B.79 immunochemioterapia jest praktycznie niestosowana. Co więcej w świetle aktualnych zaleceń proponowanie jej choremu zamiast nowoczesnych, skuteczniejszych i mniej toksycznych opcji terapeutycznych jest niezgodne z zasadami EBM. Zarejestrowane do terapii przewlekłej białaczki limfocytowej inhibitory BTKi różnią się w pewnym stopniu profilem bezpieczeństwa oraz postacią leku i częstością jego przyjmowania. Im szerszy wybór, tym większa możliwość indywidualnego doboru najbardziej dogodnej dla chorego terapii.”

CIT - chemoimmunoterapia

5.2. Realizacja programów lekowych w CLL

W styczniu 2023 r. leki znajdujące się dotychczas w trzech różnych programach lekowych dotyczących terapii CLL zostały ujęte w jednym kompleksowym programie B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1). W związku z tą zmianą, dane dotyczące realizacji PrL przedstawiono z uwzględnieniem tej ewolucji systemowej, tak aby właściwie odzwierciedlić zmiany zachodzące w praktyce terapeutycznej na przestrzeni lat.

5.2.1. Sprawozdania prezesa NFZ

STAN NA GRUDZIEŃ 2022 R.

Do końca 2022 r. leczenie CLL 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. Dodatkowo w ramach programu lekowego B.92 (ibrutynib) oraz B.103 (uwzględnia także oprócz ww. terapii wenetoklaks z obinutuzumabem terapię wenetoklaksem w monoterapii i terapii skojarzonej z rytuksymabem) realizowano także leczenie w populacji chorych z oporną / nawrotową CLL. Najważniejsze informacje nt. powyższych programów lekowych zebrano w tabeli poniżej (Tabela 19).

Zgodnie z danymi NFZ, w 2021 r. najwięcej pacjentów z CLL 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 (Rysunek 12) [75]. 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. (Rysunek 12). Ze względu na łączny sposób zbierania danych (bez wzgl. na linię leczenia a także rodzaj schematu), **nie jest jednak możliwe określenie liczby pacjentów stosujących poszczególne schematy wenetoklaksu (monoterapia, skojarzenie z obinutuzumabem lub rytuksymabem).**

STAN OD STYCZNIA 2023 R.

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 (ECOG) = 1. Obecnie do ww. terapii mogą być kwalifikowani chorzy z CIRS >6 lub klirensem kreatyniny <70 ml/min ze stanem sprawności ogólnej WHO (ECOG) ≤ 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).

Obecnie

Od stycznia 2023 r. program lekowy B.79 ulegał jeszcze 3-krotnym zmianom:

- styczeń 2024 r.:

- dodano zanubrutynib w monoterapii w I linii leczenia CLL bez względu na status del17p / mTP53 dla pacjentów, którzy są niezdolni do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz w II. i kolejnych liniach leczenia CLL dla pacjentów bez względu na status del17p / mTP53;
- zrezygnowano z zapisu dotyczącego kryterium kwalifikacji CIRS >6 oraz klirens kreatyniny >30 ml/min oraz <70 ml/min do leczenia wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem;
- kwiecień 2024 r.:
 - dodano ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem w I linii leczenia CLL u pacjentów bez względu na status del17p / mTP53;
 - zmodyfikowano kryteria dotyczące stosowania akalabrutynibu w II. i kolejnych liniach leczenia – rozszerzono dotychczas refundowane wskazanie poprzez usunięcie warunków dotyczących wcześniejszego leczenia wenetoklaksem w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub obecności przeciwwskazań lub toksyczności wenetoklaksu u pacjentów bez del17p / mTP53;
- kwiecień 2025 r.:
 - populacja refundacyjna akalabrutynibu w I linii leczenia CLL została rozszerzona o pacjentów bez względu na status del17p / mTP53.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje nt. uaktualnionego programu lekowego (Tabela 20).

Tabela 19.
Podsumowanie dostępnych w Polsce do końca 2022 r. programów lekowych dla CLL

Program lekowy	Schemat leczenia	Kryteria włączenia	Czas trwania terapii
Programy lekowe dla pacjentów uprzednio nieleczonych z przeciwwskazaniami do leczenia schematem FCR			
B.79	Chlorambucyl + obinutuzumab	Pacjenci ze zdiagnozowaną CLL spełniający łącznie poniższe kryteria: - wiek 18 lat i powyżej; - brak wcześniejszego leczenia CLL - przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny: a) CrCl (<i>Creatine Clearance</i>): >30ml/min oraz < 70 ml/min lub b) liczba punktów wg skali CIRS > 6; - stan sprawności według WHO: 1; - obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg iwCLL - 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.	Maksymalnie 6 cykli leczenia po 28 dni
B.103	Wenetoklaks + obinutuzumab	Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem CLL, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie: - wiek 18 lat i powyżej; - obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg iwCLL; - brak wcześniejszego leczenia CLL; - wyniki parametrów: a) CrCl (klirens kreatyniny): >30ml/min oraz < 70 ml/min lub b) liczba punktów wg skali CIRS > 6; - stan sprawności wg WHO: 1; - 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; - brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i obinutuzumabu, które wynikają z ChPL.	Maksymalnie: 12 cykli po 28 dni (6 pierwszych cykli VEN + OBI, kolejne 6 cykli VEN w monoterapii).

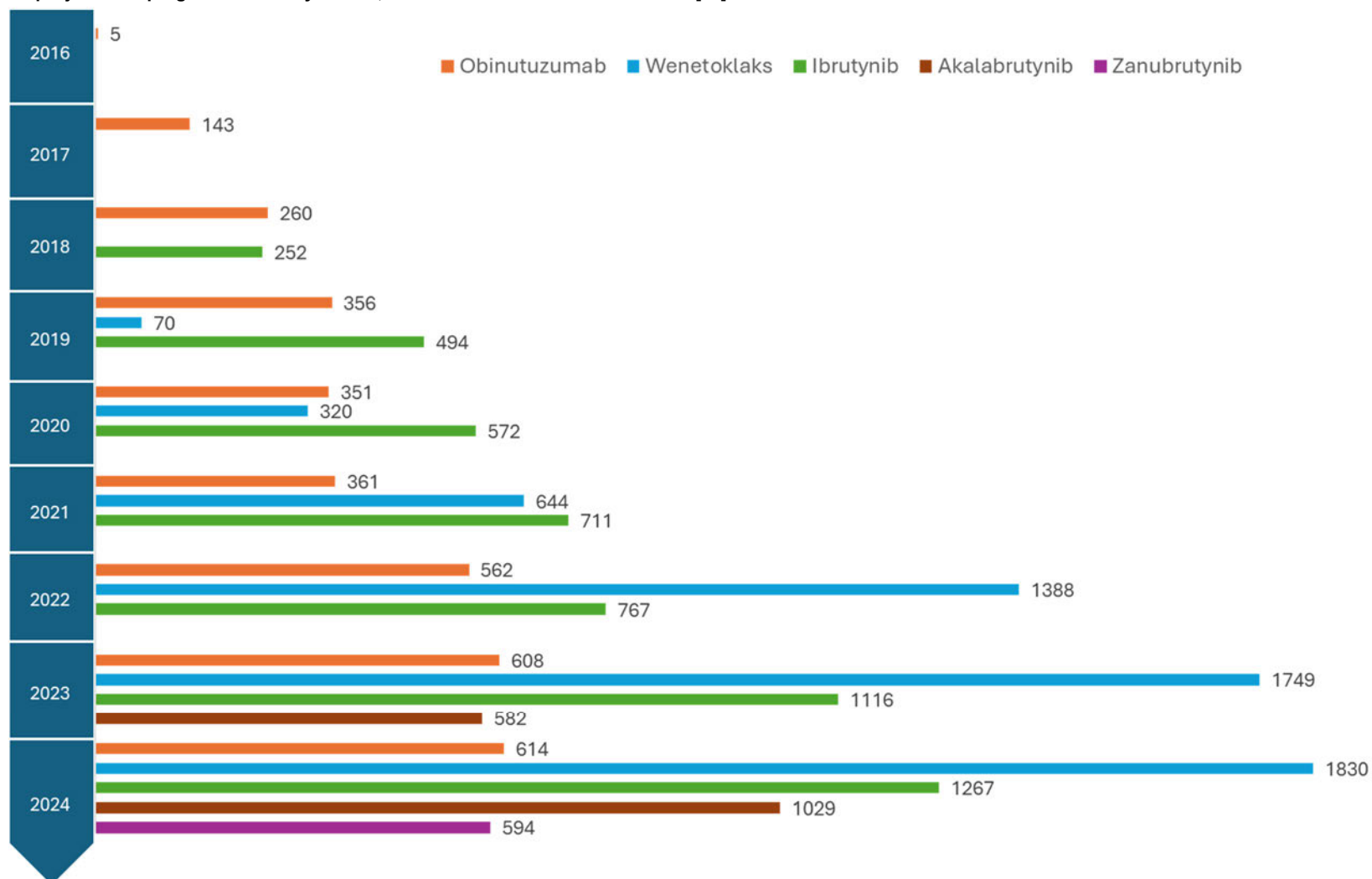
Tabela 20.
Podsumowanie programu lekowego B.79. dla I linii leczenia CLL obowiązującego od kwietnia 2025 r.

Schemat leczenia	Kryteria włączenia	Czas trwania terapii
Kryteria wspólne dla wszystkich leków i subpopulacji (I linia leczenia)		
Wszystkie	- wiek 18 lat i powyżej; - stan sprawności według ECOG: 0-2; - rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej; - obecność wskazań do leczenia wg <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>; - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego; - brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;	- progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka; - wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; - wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; - okres ciąży lub karmienia piersią;

Schemat leczenia	Kryteria włączenia	Czas trwania terapii
	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; 9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.	5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.
Kryteria dodatkowe dla poszczególnych substancji czynnych (I linia leczenia)		
Ibrutynib	• brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; • udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV.	Wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii
Akalabrutynib	• brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;	Nie dotyczy
Chlorambucyl + obinutuzumab	• brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; • wyniki parametrów – CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6; • ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych; • przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.	Maksymalnie 6 cykli
Wenetoklaks + obinutuzumab	• brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; • 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.	Maksymalnie: 12 cykli po 28 dni (6 pierwszych cykli VEN + OBI, kolejne 6 cykli VEN w monoterapii)
Zanubrutynib	• brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; • przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) zdefiniowane jako: wiek 65 lat i powyżej albo wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów: CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.	Nie dotyczy
Ibrutynib + wenetoklaks	• brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej	Maksymalnie 15 cykli po 28 dni (3 pierwsze cykle IBR w monoterapii, kolejne 12 cykli (od 4 do 15 cyklu) IBR+VEN)

IBR – ibrutynib, OBI – obinutuzumab, VEN - wenetoklaks

Rysunek 12.
Liczba pacjentów w programach lekowych B.79, B.92 oraz B.103 w latach 2016–2024 [75]



1L – pierwsza linia; 2L – druga linia; ACA – akalabrutynib; IBR – ibrutynib; OBI – obinutuzumab; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks; ZAN - zanubrutynib

5.2.2. Dane NFZ z portalu e-zdrowie

W dniu 5 czerwca 2025 roku na stronie internetowej portalu e-zdrowie opublikowano informacje nt. liczby pacjentów leczonych w programie lekowym dotyczącym chorych z CLL w latach 2019-2024. Dane te przygotowano według stanu bazy Centrali NFZ na dzień 7 maja 2025 r. [90].

Zgodnie z opublikowanymi danymi w okresie 2019 – 2024 w programach lekowych CLL brało udział 7 819 pacjentów, z których 4 481 było leczonych w 2024 r. Spośród dostępnych w I linii leczenia opcji terapeutycznych w 2024 roku najczęściej wybierany był wenetoklaks z obinutuzumabem oraz akalabrutynib w monoterapii. Z kolei najrzadziej stosowaną terapią w 2024 roku był chlorambucyl z obinutuzumabem, który zastosowano u zaledwie 52 pacjentów co stanowi niespełna 3% populacji chorych otrzymujących leczenie pierwszoliniowe CLL. Zaznaczono, że ze względu na ograniczenia w sposobie raportowania, niemożliwe było przedstawienie liczby pacjentów leczonych ibrutynibem w pierwszej linii. Warto jednak podkreślić, że zarówno w latach 2019–2024, jak i w samym 2024 roku, ibrutynib był najczęściej wybieraną terapią niezależnie od linii leczenia, co pozwala przypuszczać, że jest również powszechnie stosowany w terapii I linii. (Tabela 21) [90].

Podsumowując, zarówno dane epidemiologiczne przedstawione w Rozdz. 2.2.2, jak i informacje opublikowane na portalu e-zdrowie jednoznacznie wskazują, że w populacji docelowej dominują nowoczesne opcje terapeutyczne oparte na lekach celowanych. Immunochemioterapia (chlorambucyl + obinutuzumab) jest obecnie stosowana jedynie u pojedynczych pacjentów – najprawdopodobniej w przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia celowanego.

Tabela 21.
Liczba chorych w programach lekowych CLL w okresie 2019-2024 wg informacji zamieszczonych na portalu e-zdrowie [90]

Terapia	2019-2024		2024	
	Liczba pacjentów niezależnie od linii leczenia	Liczba pacjentów w I linii leczenia	Liczba pacjentów niezależnie od linii leczenia	Liczba pacjentów w I linii leczenia
Akalabrutynib	1087	629	988	578
Ibrutynib	1823	BD	991	BD
Ibrutynib+Wenetoklaks	240	240	240	240
Obinutuzumab ^a	960	960	52	52
Wenetoklaks	301	ND	99	ND
Wenetoklaks+Obinutuzumab	1168	1168	680	680
Wenetoklaks+Rytuksymab	1665	ND	856	ND
Zanubrutynib	575	309	575	309
Łącznie	7819	3306	4481	1859

a) W programie lekowym stosowany w terapii dodanej do chlorambucylu

5.3. Podsumowanie

W docelowej populacji pacjentów z CLL w Polsce standardem leczenia są obecnie nowoczesne terapie celowane, oparte na inhibitorach BTK i BCL2, które oferują wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa. Immunochemioterapia (w tym m.in. schemat FCR, BR, CLB+OBI), ze względu na ograniczoną skuteczność i większą toksyczność, stosowana jest wyłącznie w wyjątkowych przypadkach, gdy nie ma możliwości zastosowania terapii celowanych, co potwierdzają zarówno opinie ekspertów, jak i statystyki realizacji programu lekowego dedykowanego chorym z CLL.

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

POPULACJA

Dorośli uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), w tym z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) zgodnie z poniższymi kryteriami:

Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem CLL lub SLL, którzy spełniają wszystkie zawarte poniżej kryteria:

- wiek 18 lat lub powyżej;
- stan sprawności wg ECOG (WHO): 0-2;
- obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* updating (*the National Cancer Institute-Working Group*) (iwCLL);
- brak wcześniejszego leczenia CLL lub SLL;
- brak przeciwwskazań do stosowania zanubrutynibu, które wynikają z ChPL;
- brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną ChPL;
- nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne ChPL;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

Uzasadnienie:

Z uwagi na fakt, że zanubrutynib w monoterapii został dopuszczony do leczenia CLL bez dodatkowych ograniczeń — w tym m.in. niezależnie od obecności czynników prognostycznych, takich jak przeciwwskazania do terapii opartej na fludarabinie (tzw. subpopulacja UNFIT) — populację docelową stanowią wszyscy pacjenci spełniający ww. kryteria [11].

Zgodnie z oceną EMA, przeprowadzoną w procesie rejestracyjnym, dostępne dowody naukowe w pełni uzasadniają stosowanie zanubrutynibu w całej populacji chorych na CLL [91]. Również najnowsze wytyczne praktyki klinicznej — zarówno krajowe, jak i międzynarodowe — jednoznacznie rekomendują stosowanie zanubrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL (w tym SLL), niezależnie od obecności czynników ryzyka czy statusu sprawnościowego pacjenta [8–10]. Również niektóre agencje HTA, takie jak PBAC, podkreślają, że stosowanie kryteriów ograniczających dostęp do terapii celowanych w oparciu o wymogi opracowane dla terapii o odmiennym profilu, takich jak chemioimmunoterapia, jest nieadekwatne i nie powinno być już stosowane w praktyce klinicznej [86]. W związku z powyższym,

wnioskowana populacja obejmuje wszystkich pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL, zgodnie z ww. kryteriami. Dodatkowo, w obrębie populacji wnioskowanej wyróżniono chorych z SLL — wyłącznie w celach porządkujących i administracyjnych. Jak wskazano w opisie problemu zdrowotnego (Rozdz. 2.1), CLL i SLL są różnymi manifestacjami tej samej jednostki chorobowej, klasyfikowanej pod wspólnym kodem ICD-10 (C91.1). Z tego względu, dla większej przejrzystości, obie formy choroby zostały wskazane w ramach definicji populacji docelowej.

INTERWENCJA

Zanubrutynib (Brukinsa®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

Uzasadnienie:

Ocenianą interwencję stanowi zanubrutynib w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

KOMPARATORY

- ibrutynib,
- akalabrutynib,
- wenetoklaks z obinutuzumabem,
- wenetoklaks z ibrutynibem.

Uzasadnienie:

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (standardowa) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [92]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów uprzednio nieleczonych z CLL, w tym SLL leczenie powinno być prowadzone z wykorzystaniem terapii celowanych, w tym inhibitorów BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib) lub inhibitorów BCL-2 (wenetoklaks). Spośród schematów zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej, obecnie u pacjentów uprzednio nieleczonych z CLL, refundacji w Polsce podlegają: ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks z obinutuzumabem, wenetoklaks z ibrutynibem oraz zanubrutynib (subpopulacja UNFIT). Również zgodnie z danymi NFZ terapie celowane, tj. ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks z obinutuzumabem oraz wenetoklaks z ibrutynibem są stosowane w populacji docelowej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce. Wobec powyższego ww. terapie będą stanowiły komparatory dla zanubrutynibu w populacji docelowej. Pozostałe wymieniane przez wytyczne schematy terapeutyczne oparte na terapiach celowanych, np. terapia trójkowa wenetoklaks z akalabrutynibem i obinutuzumabem nie podlegają w Polsce finansowaniu ze środków publicznych a zatem nie będą stanowić komparatora dla zanubrutynibu.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że zastosowanie chemioimmunoterapii (w tym schematu FCR, terapii skojarzonej bendamustyna z rytuksymabem lub chlorambucylu z obinutuzumabem) ze względu

na niższą skutecznością i większą toksyczność znajduje uzasadnienie tylko w przypadku braku dostępu lub przeciwwskazań do terapii celowanych. Dodatkowo niektóre wytyczne praktyki klinicznej wskazują na możliwość zastosowania leczenia innymi schematami, o niższej lub niepotwierdzonej skuteczności, w tym chemioterapię jednoskładnikową (chlorambucyl, cyklofosfamid), monoterapię przeciwciałami anti-CD20 lub schematami opartymi o kortykosterydy. Przy czym dotyczy to wyłącznie pacjentów w złym stanie ogólnym, u których nie można zastosować bardziej skutecznych form terapii. Przeprowadzona analiza aktualnej praktyki klinicznej wykazała jednak, że zastosowanie powyższych terapii w warunkach codziennej praktyki klinicznej w Polsce jest marginalne i ogranicza się do sytuacji w których nie jest możliwe zastosowanie terapii celowanych. **Oznacza to, iż schematy chemioimmunoterapii, chemioterapii i inne nie będą stanowiły komparatora dla zanubrutynibu w populacji docelowej.**

Podsumowując jako komparatory dla zanubrutynibu wybrano: ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks z obinutuzumabem oraz wenetoklaks z ibrutynibem.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe związane z:

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

Uzasadnienie:

Uwzględniono punkty końcowe zgodne z wytycznymi AOTMiT 2016 oraz wytycznymi EMA dla prowadzenia badań dotyczących chorób onkologicznych [68, 92].

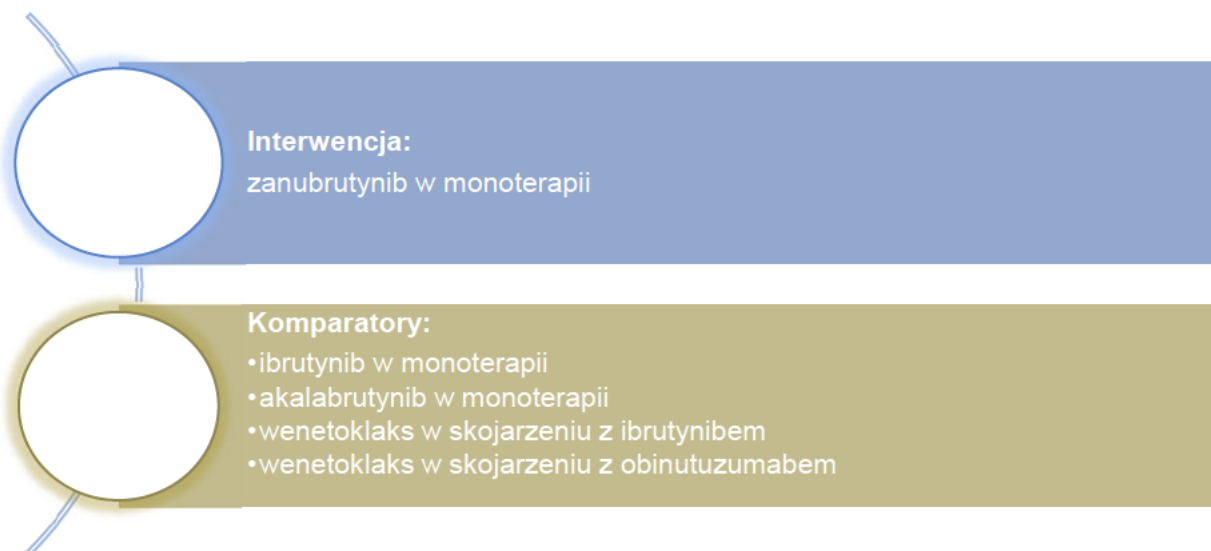
METODYKA

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

Uzasadnienie:

Metodyka badań zgodna z wytycznymi AOTMiT 2016 [92].

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów



Poniżej przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (zanubrutynib) oraz substancji czynnych (ibrutinib, akalabrutynib, wenetoklaks, obinutuzumab) wybranych jako komparatory w analizach HTA.

7.1. Oceniana interwencja – Zanubrutynib (Brukinsa®)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Środki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona, kod ATC: L01EL03

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.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Zanubrutynib (produkt leczniczy Brukinsa®) w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL. Inne wskazania produktu obejmują leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, chłoniakiem strefy brzeżnej oraz chłoniakiem grudkowym.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

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

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

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem zanubrutynibu zostały przedstawione poniżej (Tabela 22) [11].

Tabela 22.

Bardzo częste i częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych zanubrutynibem w monoterapii, w badaniach klinicznych pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ($>1/10$)	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zawroty głowy, zasinienie (stłuczenie), krwotoki / krwinki (krwiomocz), nadciśnienie tętnicze, biegunka, zaparcia, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe (bóle stawów, bóle pleców), zmęczenie, kaszel, zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, gorączka neutropeniczna, migotanie i trzepotanie przedsionków, wybroczyny, płamica, 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 [93]. Dnia 15 listopada 2022 r. wskazanie rejestracyjne zostało poszerzone o leczenie zanubrutynibem w monoterapii dorosłych pacjentów z CLL [94]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [79].

STATUS REFUNDACYJNY

Zanubrutynib nie jest obecnie refundowany we wnioskowanej populacji docelowej. Aktualnie w Polsce finansowanie zanubrutynibu w monoterapii w leczeniu I linii CLL odbywa się w ramach programu

lekowego B.79., przy czym finansowany jest on wyłącznie dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (szczegółowo opisano w Rozdz. 5.2, Tabela 20). Zanubrutynib jest również finansowany w ramach programu B.79. w leczeniu CLL $\geq$ II linii, bez dodatkowych ograniczeń specyficznych dla terapii. Oprócz powyższego, zanubrutynib jest finansowany w leczeniu innych nowotworów tj. chłoniak strefy brzeżnej (B.12.FM.) oraz makroglobulinemii Waldenströma (B.146.) [80].

PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIANY)

- Brukinsa® (BeiGene Ireland Limited)

7.2. Komparatory

Poniżej przedstawiono aktualny status refundacyjny dla substancji czynnych wchodzących w skład schematów terapeutycznych będących komparatorami dla zanubrutynibu w leczeniu populacji docelowej (Tabela 23) [79, 80].

Tabela 23.
Podsumowanie statusu refundacyjnego terapii standardowej wykorzystywanej w leczeniu I linii CLL / SLL [79, 80]

Substancja czynna	Refundacja w CLL ICD-10: C91.1	Preparaty refundowane	Odpłatność pacjenta	Wskazanie rejestracyjne w CLL / SLL	Kat. dost.
Ibrutinib	TAK, PrL B.79.	Imbruvica	bezpłatny ^a	TAK	Rpz
Akalabrutynib		Calquence	bezpłatny ^b		
Wenetoklaks		Venclyxto	bezpłatny ^c		
Obinutuzumab		Gazyvaro	bezpłatny ^d		

a) refundowana monoterapia w I linii leczenia CLL u pacjentów z del17p / mTP53 lub umIGVH ORAZ w skojarzeniu z wenetoklaksem u pacjentów bez względu na del17p / mTP53

b) refundowana monoterapia w I linii leczenia CLL u pacjentów bez względu na del17p / mTP53;

c) refundowane w skojarzeniu z obinutuzumabem / ibrutinibem w I linii leczenia CLL u pacjentów bez względu na del17p / mTP53;

d) refundowane w skojarzeniu z chlorambucylem / wenetoklaksem w I linii leczenia CLL u pacjentów bez względu na del17p / mTP53

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 (17.10.2022).
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, et al. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25):2745–2760.
3. CLL and SLL: What is the difference? Dostęp: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/ctl-sll> (10.11.2022).
4. Ou Y, Long Y, Ji L, Zhan Y, Qiao T, Wang X, Chen H, Cheng Y. (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. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, Broom A, Young M, Kennedy B, Walewska R, Furtado M, Preston G, Neilson JR, Pemberton N, Sidra G, Morley N, Cwynarski K, Schuh A, et al. (2023) Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 24(5):535–552.
6. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A, Badoux XC, Kuss BJ, Jackson S, Moreno C, Jacobs R, Pagel JM, Flinn I, Pak Y, Zhou C, et al. (2021) Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *JCO* 39(34):3853–3865.
7. Eichhorst Barbara, Niemann Carsten U., Kater Arnon P., Fürstenau Moritz, von Tresckow Julia, Zhang Can, Robrecht Sandra, Gregor Michael, Juliusson Gunnar, Thornton Patrick, Staber Philipp B., Tadmor Tamar, Lindström Vesa, da Cunha-Bang Caspar, Schneider Christof, et al. (2023) First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 388(19):1739–1754.
8. Hus I., Giannopoulos K., Jamrozik K., Wołowicz D., Roliński J., Robak T.. (2025) Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2025. *Acta Haematologica Polonica* 56(3):143–172.
9. NCCN (2025). Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Guideline v3. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ctl.pdf (6.6.2025).
10. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, Jerkeman M, Buske C. (2024) ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia☆. *Annals of Oncology* 35(9):762–768.
11. ChPL Brukinsa (zanubrutynib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161803/anx_161803_pl.pdf (12.6.2025).
12. Guo Y, Liu Y, Hu N, Yu D, Zhou C, Shi G, Zhang B, Wei M, Liu J, Luo L, Tang Z, Song H, Guo Y, Liu X, Su D, et al. (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.
13. Tam C, Brown J, Kahl B, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W. (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.
14. Luo J, Zhang J, Liu L, Wei R, Yao Y, Xu M, Shi J, Yang J, Hou J, Wang J, Mi J-Q. (2025) Efficacy and safety of zanubrutinib monotherapy for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: A multicenter, real-world study in China. *American Journal of Hematology* 100(1):172–175.
15. Stożek-Tutro A, Reczek M, Kawalec P. (2024) Safety profile of first-line targeted therapies in elderly and/or comorbid chronic lymphocytic leukaemia patients (unfit subpopulation). A systematic review and network meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 201:104428.
16. Shadman M et al. (2022) Zanubrutinib in Acalabrutinib-Intolerant Patients (Pts) with B-Cell Malignancies. *Blood* 140(Supplement 1):3655–3657.
17. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, et al. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25):2745–2760.
18. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, Chan JKC, Cheuk W, Chng W-J, Choi JK, et al. (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36(7):1720–1748.

19. GLOBOCAN 2022. Cancer - World. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf> (3.6.2025).
20. GLOBOCAN 2022. Leukaemia. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/36-leukaemia-fact-sheet.pdf> (3.6.2022).
21. Robak T., Ochrem B. Medycyna Praktyczna. Przewlekła białaczka limfocytowa. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.12>. (4.6.2025).
22. Clinical trials landscape of CLL Asia-Pacific. Dostęp: <https://novotech-cro.com/sites/default/files/2021-10/Clinical-Trials%20Landscape%20APAC.pdf> (10.11.2022).
23. Cancer Stat Facts: NHL — Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cllsll.html> (3.6.2025).
24. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (17.10.2022).
25. Lech-Marańda E, Budziszewska BK, Mikołajczyk T, Więckowska B, Dagiel J, Jędrzejczak WW. (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.
26. [REDACTED]
27. 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> (17.11.2022).
28. Read D, Wright C, Weinstein P, Borman B. (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.
29. Karakosta M, Delicha E-M, Kouraklis G, Manola KN. (2016) Association of various risk factors with chronic lymphocytic leukemia and its cytogenetic characteristics. *Arch Environ Occup Health* 71(6):317–329.
30. Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS, Monnereau A, Nieters A, Clavel J, Call TG, Maynadie M, Lan Q, Clarke CA, Lightfoot T, Norman AD, et al. (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.
31. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2016. Veterans and Agent Orange: Update 2014. Washington, DC: The National Academies Pres. DOI: 10.17226/21845. Dostęp: <https://nap.nationalacademies.org/read/21845/chapter/1#ii> (4.2.2025).
32. Krajowy Rejestr Nowotworów. Przewlekła białaczka limfocytowa. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/przewlekla-bialaczka-limfocytowa-objawy-wczesne-wykrycie> (4.6.2025).
33. Shiva Kumar R, Mukkamalla, Alankrita Taneja, Dhatri Malipeddi, Samip R. Master. Chronic Lymphocytic Leukemia. NIH StatPearls. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/> (4.6.2025).
34. 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 (17.10.2022).
35. Kyasa MJ, Hazlett L, Parrish RS, Schichman SA, Zent CS. (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.
36. ESMO. (2020) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942469-X> (17.10.2022).
37. NCCN. (2023) Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf (16.2.2022).
38. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. (2014) Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *JCO* 32(27):3059–3067.
39. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. (2016) Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 104:169–182.
40. 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).
41. Braish J, Cerchione C, Ferrajoli A. (2024) An overview of prognostic markers in patients with CLL. *Frontiers in Oncology* 14:1371057.

42. Mato AR, Tang B, Azmi S, Yang K, Zhang X, Stern JC, Hedrick E, Huang J, Sharman JP. (2022) A clinical practice comparison of patients with chronic lymphocytic leukemia with and without deletion 17p receiving first-line treatment with ibrutinib. *haematol* 107(11):2630–2640.
43. Bertossi C., Robrecht S., Ligtvoet R. et al. Abstract S101. The landscape of TP53 mutations and their prognostic impact in chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/422205/consuelo.bertossi.the.landscape.of.tp53.mutations.and.their.prognostic.impact.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace_id%3D2552%2Amarker%3D5098%2Afeatured%3D18498 (13.6.2025).
44. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do K-A, Cortes J, Thomas D, Garcia-Manero G, Koller C, Beran M, Giles F, Ravandi F, Lerner S, Kantarjian H, et al. (2007) Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 109(11):4679–4685.
45. Mozaheb Z. (2014) Treating the elderly patient with chronic lymphocytic leukemia: current and emerging options. *Blood Lymphat Cancer* 4:9–14.
46. SEER Explorer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/explorer/> (7.12.2020).
47. Robak T, Hus I, Błoński J, Giannopoulos K, Jamrozik K, Roliński J, et al. (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.
48. 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.
49. Rotbain EC, Niemann CU, Rostgaard K, Cunha-Bang C da, Hjalgrim H, Frederiksen H. (2021) Mapping comorbidity in chronic lymphocytic leukemia: impact of individual comorbidities on treatment, mortality, and causes of death. *Leukemia* 15:2570–2580.
50. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G. (2014) Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 99(7):1095–1100.
51. Williams AM, Baran AM, Meacham PJ, Feldman MM, Valencia HM, Newsom-Stewart C, Gupta N, Janelins MC, Barr PM, Zent CS. (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.
52. Mauro FR, Giannarelli D, Visentin A, Reda G, Sportoletti P, Frustaci AM, Chiarenza A, Ciolli S, Vitale C, Laurenti L, De Paoli L, Murru R, Gentile M, Rigolin GM, Levato L, et al. (2021) Prognostic Impact and Risk Factors of Infections in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib. *Cancers* 13(13):3240.
53. Soumerai JD, Ni A, Darif M, Londhe A, Xing G, Mun Y, Kay NE, Shanafelt TD, Rabe KG, Byrd JC, Chanan-Khan AA, Furman RR, Hillmen P, Jones J, Seymour JF, et al. (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.
54. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, Grünhagen U von, Bergmann M, Catalano J, Zinzani P, Caligaris-Cappio F, Seymour J, et al. (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 376(9747):1164–1174.
55. Thomas T. (2022) New treatment options for chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/new-cll-treatments> (18.11.2022).
56. 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).
57. 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).
58. Robak T, Lech-Marańda E, Warzocha K. (2015) Postępy w diagnostyce i leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Hematologia* 6(1):19–30.
59. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version. Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/ctl-treatment-pdq> (21.11.2022).
60. 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.
61. Shadman M, Flinn I., Levy Y. M. et al. (2021) Phase 2 Study of Zanubrutinib in BTK Inhibitor-Intolerant Patients With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies (Abstract presented at the 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 11-14, 2021; Atlanta, GA). Dostęp: https://www.beonemedinfo.com/CongressDocuments/Shadman_BGB-3111-215_ASH_Poster_2021.pdf (13.6.2025).

62. 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).
63. 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.
64. Styczyński J. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych. Dostęp: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.15>. (21.11.2022).
65. 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).
66. Supportive treatments for chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/chronic-lymphocytic-leukaemia-cll/treatment/supportive> (21.11.2022).
67. Beauchemin C, Johnston JB, Lapiere MÈ, Aissa F, Lachaine J. (2015) Relationship between Progression-Free Survival and Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Literature-Based Analysis. *Current Oncology* 22(3):148–156.
68. EMA. (2023) Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf (27.6.2025).
69. Waweru C, Kaur S, Sharma S, Mishra N. (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.
70. Holzner B, Kemmler G, Sperner-Unterwieser B, Kopp M, Dünser M, Margreiter R, Marschitz I, Nachbaur D, Fleischhacker WW, Greil R. (2001) Quality of life measurement in oncology—a matter of the assessment instrument? *European Journal of Cancer* 37(18):2349–2356.
71. Matasar MJ, DaCosta Byfield S, Blauer-Peterson C, Montez M, Reyes C, Masaquel A. (2017) What are the health care costs for chronic lymphocytic leukemia? *JCO* 35(8_suppl):15–15.
72. Wang S, Emond B, Romdhani H, Lefebvre P, Sundaram M, Mato AR. (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.
73. Nabhan C, Mato AR, Kish JK, Nero D. (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.
74. Didkowska J., Gałązka-Sobotka M., Giannopoulos K. i wsp. IZWOZ (2024). Przewlekła białaczka limfocytowa – nowe otwarcie. Szanse na zwiększenie wartości zdrowotnej. Dostęp: https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Lazarski_PBL_raport_2024_final_28032024.pdf (17.6.2025).
75. IKAR Pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (21.10.2022).
76. ZUS. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (18.10.2022).
77. Soumerai JD, Barrientos J, Ahn I, Coombs C, Gladstone D, Hoffman M, Kittai A, Jacobs R, Lipsky A, Patel K, Rhodes J, Skarbnik A, Thompson M, Ermann D, Reville P, et al. (2025) Consensus recommendations from the 2024 Lymphoma Research Foundation workshop on treatment selection and sequencing in CLL or SLL. *Blood Advances* 9(5):1213–1229.
78. Sachanas S, Vassilakopoulos T, Angelopoulou M, et al. (2025) Greek Consensus on Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treatment. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 17(1):e2025014.
79. URPL. Rejestr produktów leczniczych. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (18.10.2022).
80. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r> (12.8.2025).
81. AOTMiT (2023). Rekomendacja nr 80/2023 z dnia 18 lipca 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10:C91.1)”. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/041/REK/RP%2080_2023%20Brukinsa%20BIP_REOP_TR.pdf (5.6.2025).

82. AOTMiT (2023). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2023 z dnia 17 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/041/SRP/U_28_201_17072023_s_79_Brukinsa_zanubrutinibum_w%20ref_REOPTR.pdf (5.6.2025).
83. NICE (2023). Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [TA931]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta931/resources/zanubrutinib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82615603030981> (5.6.2025).
84. SMC (2023). Zanubrutinib 80 mg hard capsules (Brukinsa®) [SMC2600]. Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/media/7866/zanubrutinib-brukinsa-abb-final-sept-2023-for-website.pdf> (5.6.2025).
85. CADTH (2023). CADTH Reimbursement Recommendation Zanubrutinib (Brukinsa). Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0310REC-Brukinsa_KT%20-%20MFJ_KT-meta.pdf (5.6.2025).
86. PBAC 2023. Zanubrutinib (naive CLL/SLL): Capsule 80 mg; Brukinsa®. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/zanubrutinib-tn-cll-psd-03-2023.pdf> (5.6.2025).
87. HAS (2023). BRUKINSA (zanubrutinib) - Leucémie lymphoïde chronique (LLC). Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461141/fr/brukinsa-zanubrutinib-leucemie-lymphoide-chronique-llc (5.6.2025).
88. IQWiG (2023). Zanubrutinib (previously untreated chronic lymphocytic leukaemia) Benefit assessment according to §35a SGB. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a22-130_zanubrutinib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf (5.6.2025).
89. IQWiG (2023). Zanubrutinib (previously untreated chronic lymphocytic leukaemia) Addendum to Project A22-130 (dossier assessment). Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a23-41_zanubrutinib_addendum-to-project-a22-130_v1-0.pdf (5.6.2025).
90. E-zdrowie (2025). Liczba pacjentów w programie lekowym leczenia chorych na białaczkę limfocytową. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/program-lekowy-bialaczka-limfocytowa> (16.6.2025).
91. EMA. (2022) Assessment report. Brukinsa (EMA/CHMP/896488/2022). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf (1.7.2025).
92. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (17.5.2017).
93. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information - Brukinsa. Dostęp: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1576.htm> (19.2.2025).
94. 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 (28.11.2022).

Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Zapadalność na CLL w Polsce (2019 r.) [4].....	15
Tabela 2.	Umieralność na CLL w Polsce (2019 r.) [4]	15
Tabela 3.	Skale oceny stopnia zaawansowania CLL [1, 34, 36]	21
Tabela 4.	Skala oceny zaawansowania SLL – skala Lugano [38].....	21
Tabela 5.	Porównanie wybranych modeli prognostycznych dla rokowania w CLL [40]	22
Tabela 6.	Odsetki przeżyć u pacjentów z CLL według wieku wg danych NFZ [25]	26
Tabela 7.	Kryteria iwCLL odpowiedzi na leczenie u chorych na CLL / SLL [2].....	35
Tabela 8.	Klasyfikacja toksyczności hematologicznej w badaniach klinicznych nad CLL [2].....	36
Tabela 9.	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością z powodu CLL w 2019 r. [4]	38
Tabela 10.	Liczba pacjentów i wartość refundacji świadczeń w ramach programów lekowych B.79, B.92. i B.103. w latach 2016–2022 [74].....	40
Tabela 11.	Koszty świadczeń związanych z wykonaniem programu lekowego B.79 w 2023 i 2024 r. [75].....	40
Tabela 12.	Świadczenia ZUS wydane w 2024 r. z powodu białaczek limfatycznych ogółem (ICD-10: C91) [76]	41
Tabela 13.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia CLL	42
Tabela 14.	Schematy terapeutyczne zalecane u pacjentów z CLL / SLL w I linii leczenia – podsumowanie	47
Tabela 15.	Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego schematów terapeutycznych u pacjentów w I linii leczenia CLL [79, 80].....	52
Tabela 16.	Podsumowanie odnalezionych rekomendacji finansowych w I linii leczenia CLL / SLL.....	54
Tabela 17.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania zanubrutynibu w populacji uprzednio nieleczonej (stan na dzień 5.06.2025 r.).....	55
Tabela 18.	Stanowiska ekspertów klinicznych nt. aktualnej praktyki klinicznej w populacji docelowej zawarte w opiniach do zlecenia MZ nr 103/2024 ZLC.....	58
Tabela 19.	Podsumowanie dostępnych w Polsce do końca 2022 r. programów lekowych dla CLL	62
Tabela 20.	Podsumowanie programu lekowego B.79. dla I linii leczenia CLL obowiązującego od kwietnia 2025 r.	62
Tabela 21.	Liczba chorych w programach lekowych CLL w okresie 2019-2024 wg informacji zamieszczonych na portalu e-zdrowie [90].....	66
Tabela 22.	Bardzo częste i częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych zanubrutynibem w monoterapii, w badaniach klinicznych pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B	72
Tabela 23.	Podsumowanie statusu refundacyjnego terapii standardowej wykorzystywanej w leczeniu I linii CLL / SLL [79, 80]	73
Tabela 24.	Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wymienianych przez wytyczne w I linii leczenia CLL / SLL [79, 80].....	81
Tabela 25.	Uproszczony formularz CIRS do oceny obciążenia chorobami współistniejącymi [47, 48].....	84

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	CLL w klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego wg WHO [18].....	11
Rysunek 2.	Kryteria diagnostyczne CLL/ SLL [2, 18]	11
Rysunek 3.	Uproszczony schemat patogenezy CLL / SLL (opracowanie własne) [1, 33].....	17
Rysunek 4.	Podsumowanie obrazu klinicznego CLL / SLL	18
Rysunek 5.	Diagnostyka różnicowa nowotworów B-komórkowych [1, 34]	19
Rysunek 6.	Niekorzystne czynniki prognostyczne w CLL / SLL (opracowanie własne).....	22

Rysunek 7. Wyniki badania retrospektywnego pacjentów z CLL leczonych ibrutynibem w I linii, w zależności od statusu del17p [42]	24
Rysunek 8. Przeżycie całkowite u pacjentów z CLL w zależności od statusu mTP53 oraz rodzaju terapii [43]	25
Rysunek 9. Kryteria rozpoczęcia leczenia CLL/SLL według iwCLL [17]	30
Rysunek 10. Podsumowanie informacji dotyczących mechanizmu działania oraz cech farmakologicznych zanubrutynibu	32
Rysunek 11. Schematy zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia CLL /SLL – podsumowanie. Opracowanie własne na podstawie zaleceń ESMO [10]	46
Rysunek 12. Liczba pacjentów w programach lekowych B.79, B.92 oraz B.103 w latach 2016–2024 [75]	64

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Wiek pacjentów w momencie diagnozy CLL oraz SLL na podstawie danych SEER [23]	12
Wykres 2. Zgony z powodu CLL w zależności od wieku na podstawie danych SEER (2019-2023) [24]	14
Wykres 3. Zmiana wskaźnika zgonów w czasie wśród pacjentów z CLL oraz SLL, na podstawie SEER [23]	14
Wykres 4. Przyczyny zgonów u pacjentów z CLL w zależności od statusu chorób współistniejących [49]	27
Wykres 5. Przeżycie całkowite i wolne od progresji w zależności od liczby chorób współistniejących [50]	28
Wykres 6. Przeżycie całkowite w zależności od infekcji u pacjentów leczonych schematami opartymi o ibrutynib [52]	29
Wykres 7. Średnie koszty leków i całkowite koszty leczenia w pierwszej linii CLL [71]	39
Wykres 8. Miesięczne koszty leczenia CLL u pacjentów opornych/nawrotowych	39

Aneks A. Dodatkowe materiały

A.1. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 24.

Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wymienianych przez wytyczne w I linii leczenia CLL / SLL [79, 80]

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w I linii CLL /SLL na podstawie ChPL	Postać i dawka leku	KD	Refundacja w I linii CLL / SLL (Poziom odpłatności)
Terapie celowane					
Zanubrutynib	Brukinsa	• w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL	kaps. twarde, 80 mg	Rpz	TAK, PrL B.79. (bezpłatny) ^a
Ibrutynib	Imbruvica	• w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL	tabl. powł., 140 / 280 / 420 mg kaps. twarde, 140 mg	Rpz	TAK, PrL B.79 (bezpłatny) ^b
Akalabrutynib	Calquence	• w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem lub • w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL	tabl. powł., 100 mg	Rpz	TAK, PrL B.79 (bezpłatny) ^a
Wenetoklaks	Venclyxto	• w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL • w monoterapii jest wskazany w leczeniu CLL: u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub u dorosłych pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.	tabl. powł., 10 / 50/ 100 mg	Rpz	TAK, PrL B.79 (bezpłatny) ^c
Idelalizyb	Zydelig	• w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delekcji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii	tabl. powł., 100 / 150 mg	Rpz	NIE (100%)

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w I linii CLL /SLL na podstawie ChPL	Postać i dawka leku	KD	Refundacja w I linii CLL / SLL (Poziom odpłatności)
Immunoterapia					
Obinutuzumab	Gazyvaro	• w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną CLL, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	Rpz	TAK, PrL B.79 (bezpłatny) ^d
Rytuksymab	Riximyo	• w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z CLL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 / 500 mg	Rpz	TAK WLR C.51. (bezpłatny)
	Ruxience				
	Truxima				
Chemioterapia					
Bendamustyna	Bendamustine Accord	• leczenie pierwszego rzutu CLL (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u pacjentów, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	Rp	TAK WLR C.67. (bezpłatny) ^e
	Bendamustine Eugia		proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml		
	Bendamustine Glenmark				
Cyklofosfamid	Endoxan	• w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w CLL	tabl. drażowane, 50 mg	Rp	TAK WLR C.13 (bezpłatny)
			proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200/ 1000 mg	Lz	
	Cyclophosphamide Sandoz	• w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z innymi chemioterapeutykami u dorosłych oraz dzieci w wieku powyżej 5 lat w leczeniu CLL	koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	Lz	
Chlorambucyl	Leukeran	• wskazany w leczeniu CLL	tabl. powł., 2 mg	Rp	TAK WLR C.8. (bezpłatny)
Fludarabina	Fludara	• w leczeniu początkowym chorych z CLL	tabl. powł., 10 mg	Rp	TAK WLR C.25. (bezpłatny)
Pozostałe					
Metyloprednizon	Medrol	• leczenie paliatywne: białaczki i chłoniaków u osób dorosłych	tabl., 4 / 16 mg	Rp	TAK (ryczałt, dopłata pacjenta: 4,61-11,38 zł) ^f
	Metypred		tab., 4 / 16 mg		TAK (ryczałt, dopłata

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w I linii CLL /SLL na podstawie ChPL	Postać i dawka leku	KD	Refundacja w I linii CLL / SLL (Poziom odpłatności)
					pacjenta: 4,59-6,83 zł) ^f

Stan na 12.08.2025 r.; KD – kategoria dostępności;

a) refundowana monoterapia w I linii leczenia CLL u pacjentów bez względu na del17p / mTP53;

b) refundowana monoterapia w I linii leczenia CLL u pacjentów z del17p / mTP53 lub umIGVH ORAZ w skojarzeniu z wenetoklaksem u pacjentów bez względu na del17p / mTP53;

c) refundowane w skojarzeniu z obinutuzumabem / ibrutynibem w I linii leczenia CLL u pacjentów bez względu na del17p / mTP53;

d) refundowane w skojarzeniu z chlorambucylem / wenetoklaksem w I linii leczenia CLL u pacjentów bez względu na del17p / mTP53;

e) w I linii refundacja dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta), u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę;

f) refundacja we wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji

A.2. Skala CIRS

Tabela 25.
Uproszczony formularz CIRS do oceny obciążenia chorobami współistniejącymi [47, 48]

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		
Endokrynnny / metaboliczny		
Neurologiczny		
Psychiczny		
Łącznie		
Objaśnienie skali CIRS		
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 ślepota lub głuchota)	bardzo ciężki	4