



CERTARA

INAR

**Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą
białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem
BTK –Analiza problemu decyzyjnego**

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038

Analiza wykonana na zlecenie:
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Kraków, październik 2025 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach,
jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego
fragmentów wymaga zgody właściciela praw
majątkowych oraz podania źródła.

Zlecający	Eli Lilly Polska Sp. z o.o.	ul. Żwirki i Wigury 18a 02-092 Warszawa
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax. +48 12 263 60 38
Data ukończenia analizy	Październik 2025 r.	

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[REDACTED]	- Opracowanie i korekta dokumentu - Opracowanie schematu PICO+ - Charakterystyka interwencji i komparatorów - Opracowanie i korekta dokumentu - Wyszukiwanie i przegląd wytycznych klinicznych oraz rekomendacji
[REDACTED]	- Opracowanie obciążenia chorobą - Opracowanie epidemiologii - Opracowanie i korekta dokumentu
[REDACTED]	- Opracowanie i korekta dokumentu - Opracowanie epidemiologii
[REDACTED]	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Kontrola merytoryczna

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Eksperci kliniczni

Nazwisko eksperta biorącego udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT oraz ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów eksperta zewnętrznego niezany.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Wstęp	8
1. Problem zdrowotny	13
1.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego	13
1.2. Etiologia i patogenezą	14
1.3. Rozpoznanie	17
1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie	21
2. Epidemiologia	28
2.1. Polskie dane epidemiologiczne	29
2.2. Zagraniczne dane epidemiologiczne	31
3. Obciążenie chorobą oraz wpływ na jakość życia	33
3.1. Obciążenie chorobą	33
3.2. Jakość życia	38
4. Aktualne postępowanie medyczne	40
4.1. Inhibitor kinazy Brutona (BTK)	41
4.2. Przegląd wytycznych klinicznych	45
4.3. Polskie wytyczne kliniczne	45
4.4. Wybrane zagraniczne wytyczne kliniczne	47
4.5. Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce	51
4.6. Niezaspokojone potrzeby medyczne	52
5. Populacja docelowa	60
5.1. Wybór populacji docelowej	60
5.2. Liczebność populacji docelowej	60
6. Interwencja	61
6.1. Informacje o ocenianej interwencji	61
6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	64
7. Alternatywne technologie medyczne (komparatory)	67
8. Istotne punkty końcowe	71
9. Rodzaje i jakość dowodów klinicznych	73
10. Zakres i podstawa prawna przygotowania analiz	74

10.1.	Zakres raportu HTA – główne założenia	74
10.2.	Zakresy poszczególnych analiz.....	75
11.	Piśmiennictwo	77
12.	Spis tabel, rysunków i wykresów.....	85
13.	Załączniki	87
13.1.	Uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji	87
13.2.	Opis stosowanych skal i testów.....	89
13.3.	Algorytmy leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w przypadkach nawrotu i oporności	89
13.4.	Informacje o alternatywnych technologiach medycznych	91

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AKAL	Akalabrutynib
AKL	Analiza efektywności klinicznej
allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AMSTAR2	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. <i>A Measurement Tool to Assess systematic Reviews</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASDR	Współczynnik zgonów standaryzowany wiekowo (ang. <i>age-standardized death rate</i>)
ASIR	Współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku (ang. <i>age-standardized incidence rate</i>)
ASO PCR	Allelospecyficzna reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>Allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna produktu leczniczego
ATM	Gen ATM (ang. <i>Ataxia-telangiectasia mutated</i>)
B2M	Beta-2-mikroglobulina, marker prognostyczny (ang. <i>Beta-2 Microglobulin</i>)
BAL	Białaczka typu Burkitta (ang. <i>mature B-cell acute leukaemia</i>)
BCR	Receptor antygenowy limfocytów B (ang. <i>B-cell Antigen Receptor</i>)
BL	Chłoniak Burkitta (ang. <i>Burkitt lymphoma</i>)
BLL	Chłoniak przypominający chłoniaka Burkitta (ang. <i>Burkitt-like lymphoma</i>)
BTA	Bezpośredni Test Antyglobulinowy (ang. <i>Direct Antiglobulin Test</i> , ang. Skrót: DAT)
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i>)
C481	Cysteina w pozycji 481; miejsce w białku BTK, istotne dla działania niektórych leków
CAR-T	Chimeryczne receptory antygenowe komórek T (ang. <i>chimeric antigen receptor-T cells</i>)
CDA-AMC	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canada's Drug Agency</i>)
CEN	Procedura scentralizowana
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> , pol. skrót: PBL)
CLL-IPI	Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny dla chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ang. <i>International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CLL/SLL	Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>Computed Tomography</i>)
CTC	Klasyfikacja toksyczności (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4, enzym wątrobowy metabolizujący leki
DALY	Lata życia skorygowane niepełnościami (ang. <i>disability-adjusted life years</i>)
DCP	Procedura zdecentralizowana
DIL0	Karta Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego

DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DMARD	Leki modyfikujące proces zapalny (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of Response</i>)
ECOG	Klasyfikacja <i>Eastern Cooperative Oncology</i>
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	Metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (ang. <i>Fluorescent in situ hybridization</i>)
FL	Chłoniak grudkowy (ang. <i>Follicular lymphoma</i>)
GPA	Złaminiakowatość z zapaleniem naczyń
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
Hb	Hemoglobina (ang. <i>Hemoglobin</i>)
HCL	Białaczka włochatokomórkowa (ang. <i>Hairy cell leukemia</i>)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	ibrutynib
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 10. rewizja (ang. <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>)
ICD-11	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 11. rewizja (ang. <i>International Classification of Diseases, 11th Revision</i>)
IGHV	Gen zmiennej części łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable region gene</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej w Niemczech (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IRR	Działania niepożądane związane z podaniem leku dożylnie w trakcie wlewu.
JCVI	Wspólny Komitet ds. Szczepień i Immunizacji w Wielkiej Brytanii (ang. <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>)
MBL	Monoklonalna limfocytoza komórek B (ang. <i>Monoclonal B-cell Lymphocytosis</i>)
MCL	Chłoniak z komórek płaszczu (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
mg	Jednostka miary: miligram
mm	Jednostka miary: milimol
MPA	Mikroskopowe zapalenie naczyń
MRD	Mierzalna choroba resztkowa (ang. <i>Measurable residual disease</i>).
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	Chłoniak strefy brzożnej (ang. <i>Marginal zone lymphoma</i>)
NACI	Narodowy Komitet Doradczy ds. Szczepień – Kanada (ang. <i>National Advisory Committee on Immunization</i>)
NCPE	Narodowe Centrum Farmakoekonomiki – Irlandia (ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NGS	Sekwencjonowanie następnej generacji (ang. <i>Next generation sequencing</i>)
NHS	Narodowa Służba Zdrowia, Wielka Brytania (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
nl	Skrót języka niderlandzkiego (holenderskiego)
NOS	Skala oceny jakości metodologicznej (ryzyka błędu systematycznego) badań obserwacyjnych w przeglądach systematycznych i metaanalizach (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)
OBS	Ostrą białaczkę szpikową
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>Objective response rate</i>)
OS	Całkowite przeżycie (ang. <i>Overall Survival</i>)
PALG-CLL	Polish Adult Leukemia Group - Chronic Lymphocytic Leukemia
PBAC	Komitet Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych - Australia (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> , ang. skrót: <i>CLL</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron emission tomography</i>)
PFS	Czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PHARMAC	Agencja Zarządzania Farmaceutykami w Nowej Zelandii, (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i> , Māori: <i>Te Pātaka Whakarangā</i>)
PICOS+	Skrót mnemotechniczny: populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), efekty zdrowotne, tj. punkty końcowe (ang. <i>Outcomes</i>), rodzaj włączonych badań (ang. <i>Study</i>)
PI3Kδ	Kinaza fosfatydylinozytolu 3 delta (ang. <i>phosphoinositide 3 - kinase δ</i>)
PL	Program lekowy
PLT	Płytki krwi (ang. <i>platelets</i>)
PS	Stan sprawności (ang. <i>Performance status</i>)
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PV	Pęcherzyca zwykła
PVC	Dodatkowe pobudzenia komorowe (ang. <i>Premature ventricular contractions</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
Rp	Zwykła recepta
Rpz	Recepta z ograniczeniem, dodatkowe warunki stosowania
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT	Transformacja Richtera (ang. <i>Richter Transformation</i>)
RoB2	Skala oceny jakości badań Cochrane (ang. <i>Risk-of-Bias tool for randomized trials</i>)
SLL	Chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>Small Lymphocytic Lymphoma</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SoC	Standard opieki/postępowania/ terapia standardowa (ang. <i>Standard of Care</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza (ang. <i>Tumour Lysis Syndrome</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumour necrosis factor</i>)
TTNT	Czas do następnego leczenia (ang. <i>Time to Next Treatment</i>)

UE	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i>)
UGT1A8	UDP-glukuronozylotransferaza 1A8, enzym biorący udział w detoksykacji leków
UGT1A9	UDP-glukuronozylotransferaza 1A9, enzym biorący udział w detoksykacji leków
USG	Ultrasonografia
ZN (ZIN)	Holenderski Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej (ang. <i>Care Institute Netherlands</i> , hol. <i>Zorginstituut Nederland</i>)
VEN	Wenetoklaks
VENR	Wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wsp. stand.	Współczynnik standaryzowany
Wsp. surowy	Współczynnik surowy

Wstęp

Cel analizy i metodyka

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie problemu zdrowotnego według schematu PICOS+ oraz zaproponowanie kierunku i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib), wskazanego do terapii dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), leczonych wcześniej inhibitorem BTK, pod kątem jego finansowania ze środków publicznych w ramach proponowanego Programu Lekowego [7].

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z zarejestrowanym wskazaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [8] oraz z zapisami proponowanego Programu Lekowego dla produktu leczniczego Jaypirca [7].

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), leczeni wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*, BTK).

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęstszą postacią przewlekłej białaczki i rodzajem nowotworu, który atakuje białe krwinki. Choroba ta występuje głównie u osób starszych, rzadko diagnozowana jest przed 40. rokiem życia, a ryzyko jej rozwoju wzrasta wraz z wiekiem. Częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. W przebiegu CLL dochodzi do nadmiernej produkcji limfocytów, które są niedojrzałe i nie spełniają prawidłowo swoich funkcji immunologicznych. Przebieg kliniczny przewlekłej białaczki limfocytowej jest bardzo różnorodny. U ponad 50% pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową choroba nie daje objawów w momencie wykrycia. U pozostałych pacjentów z CLL objawy mogą być zróżnicowane i często niespecyficzne, w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Chorzy mogą doświadczać znacznego obciążenia objawami oraz zwiększonej podatności na infekcje, co negatywnie wpływa na jakość ich życia – niezależnie od tego, czy byli wcześniej leczeni.

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) nierzadko wymaga leczenia zaraz po jej rozpoznaniu. Przyjmuje się, że terapia rozpoczyna się dopiero wtedy, gdy pojawią się ku temu konkretne wskazania kliniczne (choroba aktywna). Oznaki aktywności przewlekłej białaczki limfocytowej obejmują m.in. utratę masy ciała przekraczającą 10% w ciągu ostatnich sześciu miesięcy, przewlekłe zmęczenie utrudniające codzienne funkcjonowanie, gorączkę niezwiązaną z infekcją oraz nocne poty. Do objawów zalicza się również małopłytkowość lub niedokrwistość wynikającą z nacisku szpiku przez komórki białaczkowe, a także autoimmunologiczną niedokrwistość lub małopłytkowość, które nie reagują na leczenie glikokortykosteroidami. Inne symptomy to postępujące powiększenie śledziony (splenomegalia), znaczne i narastające powiększenie węzłów chłonnych, a także szybki wzrost liczby limfocytów – o ponad 50% w ciągu dwóch miesięcy lub podwojenie ich liczby w czasie krótszym niż sześć miesięcy.

Celem terapii jest złagodzenie jej objawów, wydłużenie życia pacjenta oraz poprawa jego jakości. Wybór konkretnej strategii leczenia jest indywidualizowany a leczenie uzależnione jest od wielu czynników w tym m.in. stanu ogólnego pacjenta oraz obecności del17p i/lub mutacji TP53.

U wielu chorych CLL rozpoznawana jest w fazie bezobjawowej, co uzasadnia początkowe zastosowanie strategii aktywnego nadzoru (tzw. „*watch and wait*”). W przypadku objawów choroby lekarz rozpoczyna leczenie immunochemioterapią, tzn.: nowoczesnym leczeniem celowanym ukierunkowanym na komórki

białaczkowe z przeciwciałem monoklonalnym w połączeniu z chemioterapią, i zależy od wielu czynników związanych z danym pacjentem. W sytuacji nawrotu lub oporności na leczenie pierwszego rzutu leczenia zależy od czasu trwania remisji, rodzaju i tolerancji wcześniejszej terapii, obecności del17p i/lub mutacji TP53, stanu ogólnego pacjenta, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz dostępności leków. Zgodnie z aktualnymi międzynarodowymi rekomendacjami klinicznymi dotyczącymi CLL/SLL, optymalna i preferowaną strategią leczenia nawrotowej i/lub opornej CLL są nowe terapie celowane – w szczególności inhibitory BTKi oraz BCL2.

Inhibitory kinazy Brutona (BTKi) stanowią kluczowy element terapii celowanej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Inhibitory pierwszej generacji, takie jak ibrutynib, zrewolucjonizowały podejście do leczenia CLL, oferując skuteczną alternatywę dla klasycznej chemioterapii. Jednak ich stosowanie wiąże się z ryzykiem występowania działań niepożądanych (arytmie, nadciśnienie, krwawienia). W odpowiedzi na te ograniczenia opracowano inhibitory drugiej generacji, takie jak akalabrutynib i zanubrutynib, które cechują się większą selektywnością wobec BTK i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Lek ten wykazuje porównywalną skuteczność przy mniejszym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych, co czyni go preferowaną opcją u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Inhibitory BTK pierwszej i drugiej generacji, należące do grupy leków kowalencyjnych, nieodwracalnie wiążą się z resztą cysteiny w pozycji 481 (C481) w cząsteczce BTK. To wiązanie jest kluczowe dla ich działania terapeutycznego, ponieważ blokuje przekazywanie sygnału przez receptor B-komórkowy (BCR), co prowadzi do zahamowania proliferacji komórek białaczkowych. Jednakże, jednym z głównych mechanizmów nabytej oporności na te leki jest mutacja punktowa w miejscu wiązania – najczęściej C481S – która zmienia strukturę miejsca aktywnego BTK i uniemożliwia skuteczne przyłączenie inhibitora. W efekcie, mimo obecności leku, szlak sygnałowy BCR pozostaje aktywny, co prowadzi do progresji choroby. Mutacje C481 są najczęściej obserwowanymi zmianami u pacjentów leczonych ibrutynibem, ale występują również u osób przyjmujących akalabrutynib i zanubrutynib. Oporność ta stanowi istotne wyzwanie kliniczne, ponieważ ogranicza skuteczność wszystkich obecnie zatwierdzonych kowalencyjnych inhibitorów BTK.

W odpowiedzi na ten problem opracowano inhibitory trzeciej generacji takie jak pirtobrutynib, niekowalencyjne, które wiążą się z BTK w sposób odwracalny i zachowują aktywność również wobec białka zmutowanego w pozycji C481.

W ostatnich latach sytuacja pacjentów hematologicznych w Polsce uległa znaczącej poprawie pod względem dostępu do nowoczesnych metod leczenia. W przypadku hematologii dostępność terapii odgrywa kluczową rolę, co wynika ze specyfiki tych schorzeń. Mamy do czynienia z bardzo zróżnicowaną grupą chorób, w której nawet w obrębie jednej jednostki chorobowej potrzeby terapeutyczne poszczególnych pacjentów mogą się istotnie różnić. Dlatego tak ważne jest, aby lekarze mieli możliwość wyboru spośród szerokiego wachlarza leków – tak, by w każdym indywidualnym przypadku móc zastosować terapię najlepiej dopasowaną do konkretnego pacjenta. Liczy się bowiem nie tylko dostępność leczenia, ale przede wszystkim jego skuteczność i bezpieczeństwo w danej sytuacji klinicznej.

Pirtobrutynib jest pierwszym i jak dotąd jedynym niekowalencyjnym inhibitorem BTK, który może ponownie zahamować aktywność BTK w sytuacji, gdy kowalencyjne inhibitory BTK przestają być odpowiednie. Działa niezależnie od obecności mutacji C481 w genie BTK, która odpowiada za oporność na inhibitory kowalencyjne i dzięki temu ma potencjał przełamania oporności na wcześniej stosowane leczenie i wydłużenia okresu, w którym pacjenci mogą odnosić korzyści z terapii ukierunkowanej na BTK. Ponadto, lek ten wykazuje wysoką selektywność wobec BTK, co ogranicza wpływ na inne kinazy i zmniejsza ryzyko działań niepożądanych typowych dla wcześniejszych generacji inhibitorów BTK takich jak ryzyko mialgii, krwawień, nadciśnienia czy migotania przedsionków.

Aktualnie w ramach programu lekowego, w odniesieniu do grupy inhibitorów BTK refundowane są jedynie inhibitory kowalencyjne. Mając na uwadze istniejącą niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w związku z brakiem refundowanej, skutecznej i bezpiecznej terapii doustnej w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, finansowanie produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) przyczyni się do poprawy stanu klinicznego oraz jakości życia pacjentów z CLL.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) [1], w schemacie PICOS+, tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i istotne klinicznie punkty końcowe oraz typy badań, które będą przedmiotem oceny.

Określając poszczególne elementy PICOS+ przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie uzasadnienia wniosków o refundację [2, 3] - tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono: przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz przegląd interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Zdefiniowanie problemu decyzyjnego, którego dotyczy wnioszek refundacyjny (PICOS+)

Poniżej podsumowano problem decyzyjny w formie tabelarycznej zgodnie ze schematem PICOS+.

Tabela 1. Problem decyzyjny – główne założenia i kierunki analiz HTA

Parametr	Opis
Populacja (wnioskowane wskazanie refundacyjne)	Dorośli pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL) leczeni wcześniej inhibitorem BTK. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do pirtobrutynibu zgodne z proponowanymi zapisami Programu Lekowego dla pirtobrutynibu.
Wnioskowana interwencja	Jaypirca (pirtobrutynib), w dawce 200 mg raz na dobę.
Komparator/ry (technologie opcjonalne)	- Finansowane w ramach Programu Lekowego B.79 terapie oparte na wenetoklaksie stosowanym w dawce dziennej wynoszącej 400 mg tj. - wenetoklaks w monoterapii (VEN); - wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (leczenie skojarzone, VEN+R); - Schematy leczenia stosowane w przypadku wyczerpania się opcji terapeutycznych dostępnych w Programie Lekowym B.79: - Terapia standardowa: idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem (IR) oraz u części chorych mających przeciwwskazania do powyższego leczenia - immunochemioterapia (BR). W badaniu klinicznym oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pirtobrutynibu, w grupie kontrolnej stosowana była terapia zgodna z wyborem osoby przeprowadzającej badanie/leczenie: idelalizyb + rytuksymab (IR) lub bendamustyna + rytuksymab (BR).
Istotne punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w ramach analizy klinicznej (AKL): skuteczność:

Parametr	Opis
	• czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), • czas całkowitego przeżycia (OS) • ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) • czas trwania odpowiedzi (DOR), • czas do następnego leczenia (TTNT), • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • jakość życia (punkty końcowe zorientowane na pacjenta) • bezpieczeństwo
Rodzaj i typ włączonych badań	• Dowody naukowe najwyższej jakości. • W uzasadnionych przypadkach włączone zostaną również dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji. • Badania pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach publikacje w formie nie pełnotekstowej lub data on file (w przypadku dodatkowych dowodów istotnych dla przedmiotowego problemu decyzyjnego).
Inne	• Publikacje w językach: angielskim, polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. • Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników).
Wnioskowane warunki objęcia refundacją	Refundacja w ramach Programu Lekowego [7]

1. Problem zdrowotny

1.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób analizowane wskazanie refundacyjne zostało zdefiniowane:

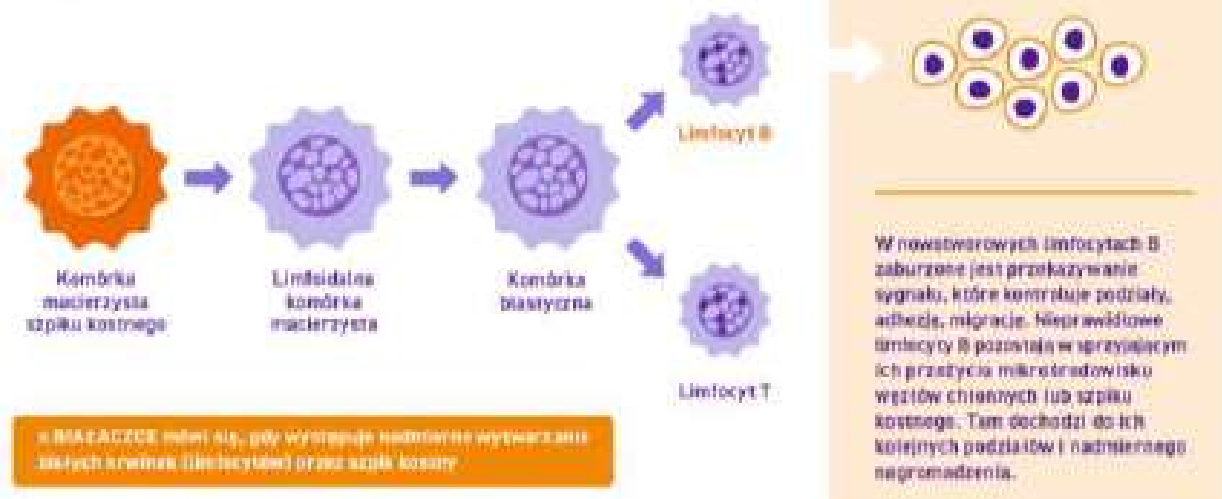
- w ICD-10 jako: C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa [10],
- w ICD-11 jako: B60.0 – *Chronic lymphocytic leukaemia of B-cell type* [15].

Przewlekła białaczka limfocytowa (pol. skrót PBL, ang. skrót CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*) jest nowotworem układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się gromadzeniem sprawiających wrażenie dojrzałych morfologicznie, ale niesprawnych czynnościowo limfocytów B, we krwi obwodowej, szpiku kostnym, węzłach chłonnych i śledzionie [20].

Zgodnie z definicją, chorobę uznaje się za rzadką, jeśli występuje rzadziej niż w 5 przypadkach na 10 tysięcy osób. Zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi ok. 5 na 100 tysięcy, tak więc 10 razy rzadziej niż górna granica dotycząca definicji chorób rzadkich. Zgodnie z definicją, przewlekła białaczka limfocytowa spełnia kryterium chorób rzadkich [17].

Rysunek 1. Przewlekła białaczka limfocytowa [18]

CZYM JEST PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA (PBL)



CLL należy do nowotworów układu chłonnego wywodzących się z obwodowych limfocytów B [19]. W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*), ze względu na tożsamość biologiczną komórek, traktuje się ją łącznie z chłoniakiem z małych limfocytów jako CLL/SLL, definiowaną jako przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów [16, 20].

Chłoniak z małych limfocytów B (SLL, ang. *Small Lymphocytic Lymphoma*) to rzadsza, niebiałaczkowa postać CLL, identyczna morfologicznie i immunofenotypowo, cechująca się powiększeniem węzłów chłonnych i/lub śledziony, z limfocytosą krwi obwodowej $<5000/\mu\text{l}$, bez cytopenii spowodowanej nacieczeniem szpiku. W 20% przypadków ulega progresji do CLL [20].

1.2. Etiologia i patogeneza

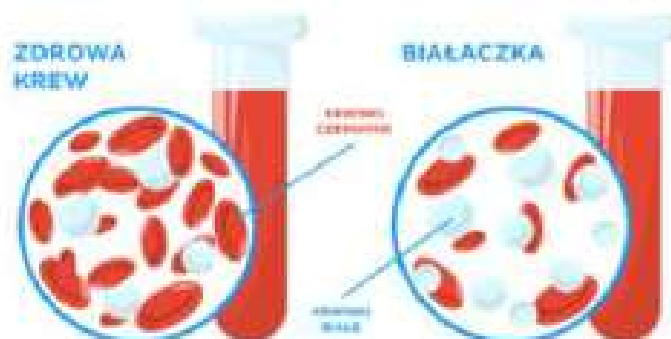
Przewlekła białaczka limfocytowa ma charakterystyczny immunofenotyp ale jest biologicznie i klinicznie heterogenna (niejednorodna) [51]. Immunofenotyp to skład antygenowy komórki, odpowiedni do linii rozwojowej i stopnia dojrzałości. Komórki CLL wykazują charakterystyczną koekspresję antygenów B - komórkowych (CD19, CD20), antygeny T-komórkowego CD5 oraz antygenów CD23, CD43 i CD200. Badania immunofenotypu (immunofenotypizacja za pomocą cytometrii przepływowej) komórek krwi lub szpiku są niezbędne we współczesnej diagnostyce hematologicznej [49, 52].

Na poziomie biologicznym komórki CLL mogą wykazywać zróżnicowane profile genetyczne, obejmujące m.in. mutacje w genie TP53, delecję 17p czy status niezmutowanego IGHV. Zmiany te wpływają na tempo proliferacji komórek nowotworowych, ich zdolność do unikania apoptozy oraz wrażliwość na leczenie. W szczególności obecność mutacji TP53 lub delecji 17p wiąże się z opornością na chemioterapię i znacząco pogarsza rokowanie. Obecność del(17p)/mutacji TP53 wiąże się z najgorszym rokowaniem u chorych leczonych immunochemioterapią - całkowity czas przeżycia w tej grupie wynosi od 2 do 5 lat [49].

Z klinicznego punktu widzenia przebieg CLL może być bardzo zróżnicowany. U części pacjentów choroba rozwija się powoli, przez wiele lat pozostając bezobjawową i nie wymagającą leczenia. U innych natomiast może mieć agresywny charakter, prowadząc do szybkiej progresji oraz konieczności wczesnego wdrożenia immunochemioterapii lub terapii celowanej [49].

Przewlekła białaczka limfocytowa jest nowotworem dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym i tkance limfatycznej. Limfocyty - będące integralnym elementem układu odpornościowego, odpowiadają za produkcję immunoglobulin - białek uczestniczących w odpowiedzi humoralnej organizmu. W trakcie rozwoju CLL dochodzi do zaburzenia fizjologicznego mechanizmu apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórki. Limfocyty B przestają ginąć po określonym czasie, tak jak fizjologicznie dzieje się to u osoby zdrowej. W wyniku tego procesu patologiczne limfocyty B wykazują wydłużoną przeżywalność, co prowadzi do ich kumulacji w różnych kompartmentach organizmu. Zjawisko to określane jest mianem upośledzenia/uszkodzenia apoptozy. Pomimo że morfologicznie i częściowo funkcjonalnie komórki nowotworowe mogą przypominać prawidłowe limfocyty B, ich obecność i aktywność prowadzą do zaburzeń w funkcjonowaniu układu odpornościowego i rozwoju białaczki [53].

Rysunek 2. Budowa zdrowej krwi i krwi pacjenta chorego na białaczkę [54]



Kluczowymi elementami patogenezy CLL jest hamowanie apoptozy i dysregulacja proliferacji. Analizy genomu doprowadziły do identyfikacji licznych aberracji genetycznych i, w coraz większym stopniu, do różnicowania

klinicznie istotnych podgrup o odrębnych szlakach przekazywania sygnału. Przyczyniło się do poznania patomechanizmu choroby. Etiologia choroby pozostaje jednak nadal nieznana [125, 51].

Poniżej opisano dysregulacje genetyczne i epigenetyczne CLL.

Receptor komórek B

Komórki CLL wywodzą się z limfocytów B i charakteryzują się ekspresją antygenów CD5, CD19, CD23 oraz słabą ekspresją antygeny CD20. W przebiegu choroby dochodzi do ich akumulacji w szpiku, krwi oraz narządach limfatycznych [37]. Receptor komórek B (ang. *B-cell receptor*, BCR) składa się z przeciwciała (wiążącego swoiste antygeny) i części przeczłonowej, która po aktywacji receptora pobudza kinazy białkowe przekazujące sygnał wewnątrzkomórkowo [125]. Białaczkowe limfocyty B charakteryzują się małą ekspresją powierzchniowych immunoglobulin wchodzących w skład receptorów komórek B [19].

IGHV

Charakterystyczna dla CLL jest heterogenność części zmiennej łańcuchów ciężkich (ang. *immunoglobulin heavy chain variable region*, IGHV), pozwalająca wydzielić dwa typy choroby istotnie różniące się rokowaniem:

- z mutacjami genów IGHV - przebieg łagodny,
- bez mutacji genów IGHV - przebieg agresywny [125].

Nie wyjaśniono, czy przewlekła aktywacja BCR ma charakter autonomiczny, związany z wewnętrzną mutacją w obrębie receptora, czy jest raczej wywołana przez antygeny endogenne lub egzogenne [19].

Zmiany cytogenetyczne

Zmiany cytogenetyczne, najczęściej delecje (utrąty) części ramion chromosomów, występują u ponad 80% chorych. Obserwuje się:

- delecję ramienia długiego chromosomu 13 (del13q14-23.1),
- delecję długiego ramienia chromosomu 11 (del11q22.3-q23.1),
- trisomię 12,
- delecję ramienia krótkiego chromosomu 17 (del17p13.1),
- delecję długiego ramienia chromosomu 6 (del6q21-q23) [125].

Tabela 2. Delecje części ramion chromosomów - opis [126, 17, 38, 39, 40]

Delecje	Charakterystyka
del13q	Najczęściej delecja 13q jest monoclonalna i występuje u chorych z mutacją genów IGHV. Delecja 13q często występuje jako jedyna aberracja chromosomowa, co sugeruje jej rolę na wczesnych etapach patogenyzy. Obecność del13q jest z reguły markerem dobrego rokowania. Wyjątek stanowią przypadki, w których delecja obejmuje również gen supresora nowotworów RB1 (retinoblastoma 1).
del11q	Delecja 11q pojawia się częściej u chorych z niezmutowaną konfiguracją genów IGHV i obejmuje gen ATM (ang. <i>ataxia-telangiectasia mutated</i>), który odpowiada za kontrolę cyklu komórkowego i mechanizm naprawy DNA.
trisomia 12	Trisomia chromosomu 12 występuje niezależnie od stanu mutacji IGHV. U chorych z trisomią 12 obserwuje się częstsze przypadki rozwoju wtórnych nowotworów i progresję CLL do agresywnego chłoniaka (zespół Richtera).

del17p	Delecja 17p pojawia się częściej u chorych z niezmutowaną konfiguracją genów IGHV i obejmuje gen TP53, który koduje czynnik transkrypcyjny o właściwościach supresora nowotworowego. Białko p53 aktywuje mechanizmy naprawy DNA lub indukuje apoptozę w zależności od skali uszkodzeń. Białko p53 jest regulatorem cyklu komórkowego i supresorem nowotworów, indukuje ekspresję genów dla mikro-RNA (MIR34A i MIR34B/C), które znajdują się odpowiednio w regionach 1p36 i 11q23. MIR34A jest uznawany za czynnik pośredniczący w proapoptotycznej aktywności p53. Chorych z del17p lub mutacją TP53 charakteryzuje bardzo mała ekspresja genu MIR34A. Mała ilość MIR34A wiąże się z opornością na m.in. fludarabinę. Delecja 17p ma przeważnie charakter monoalleliczny, choć w ponad 80% przypadków drugi allel TP53 ulega inaktywacji wskutek mutacji somatycznych. Przypadki z del17p lub/i mutacją somatyczną w TP53 cechują niestabilny genom oraz złe rokowanie. Zmiany te wskazują na skrócony czas całkowitego przeżycia i wiążą się z opornością na chemioterapeutyki, co znacznie utrudnia leczenie. Jednak oporność na chemioterapię może rozwinąć się także u chorych z dzikim typem TP53. W takiej sytuacji często występują delecje 11q lub prawidłowy kariotyp.
del16q	Termin ten nie opisuje jednej choroby, ale grupę chorób. Delecje ramienia długiego chromosomu 6 to rzadko występujące zaburzenia, które wynikają z utraty części materiału genetycznego zlokalizowanego na jego długim ramieniu. Ciężkość objawów zależy od miejsca i rozmiarów delecji oraz utraconych genów. Najczęściej delecje te są przyczyną opóźnienia rozwoju, niepełnosprawności intelektualnej i pewnych zmian w wyglądzie. Skutki delecji są nieodwracalne, a leczenie pacjentów skupia się na postępowaniu objawowym i wspomagającym.

Zmiany cytogenetyczne mają istotny wpływ na przebieg choroby oraz odpowiedź na leczenie. Trisomia chromosomu 12 nie jest czynnikiem obciążającym. Do niekorzystnych czynników prognostycznych zaliczamy del17p i del11q. Chorzy z del17p rokują najgorzej, a w del11q często występuje znaczne powiększenie węzłów chłonnych [125].

Czynniki ryzyka

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą formą białaczki i z reguły dotyczy osób starszych – rozpoznanie następuje średnio około 72. roku życia. Jedynie 10% pacjentów jest w wieku poniżej 55 lat, ponieważ częstość CLL rośnie wraz z wiekiem. Mężczyźni chorują dwukrotnie częściej niż kobiety [53].

Rysunek 3. Czynniki ryzyka CLL (rys. na podstawie [49, 51, 53, 62])



Ryzyko zachorowania na przewlekłą białaczkę limfocytową zwiększa się w przypadku występowania następujących czynników:

- **dziedzicznych** - krewni pierwszego stopnia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową mają 8,5 - krotnie większe ryzyko zachorowania na CLL i 1,9 - 2,6-krotnie większe ryzyko zachorowania na inne chłoniaki indolentne, jednak ze względu na niską częstość występowania tych nowotworów bezwzględne ryzyko zachorowania u krewnych jest niskie [51]; U chorych na CLL ryzyko wtórnych nowotworów jest około 3 razy wyższe niż w populacji ogólnej [49]
- **nabytych** - zgodnie z niemieckim rozporządzeniem w sprawie chorób zawodowych narażenie na działanie rozpuszczalników organicznych, takich jak benzen, można uznać za czynnik ryzyka; obecnie brakuje jednak wiarygodnych dowodów na to lub na znaczenie innych nabytych czynników ryzyka [51].

Do dodatkowych czynników ryzyka, które mogą mieć związek z rozwojem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), zalicza się palenie tytoniu, podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI) oraz zawodowe narażenie na substancje chemiczne, takie jak benzen czy formaldehyd [49, 51].

Przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL) poprzedza przeważnie niezdiagnozowany, klinicznie bezobjawowy etap prekursorowy charakteryzujący się proliferacją klonalnych komórek B. Komórki te mają cechy biologiczne komórek CLL i są określane jako monoklonalna limfocytoza komórek B (MBL). MBL można wykryć u >5% osób powyżej 60. roku życia. Ryzyko progresji do CLL wymagającej leczenia wynosi około 1-2% rocznie. Zależy ono od liczby monoklonalnych limfocytów B [49, 51].

1.3. Rozpoznanie

W przypadku podejrzenia przewlekłej białaczki limfocytowej rekomendacje wytycznych klinicznych, zalecają wykonanie następujących badań:

Tabela 3. Etapy postępowania w przypadku podejrzenia przewlekłej białaczki limfocytowej [49, 51]

Postępowanie	Szczegóły
Historia medyczna pacjenta	• objawy ogólne związane z chorobą (np. gorączka bez uchwytnej przyczyny $>38,0^{\circ}\text{C}$, trwająca ≥ 2 tyg., poty nocne trwające ≥ 1 mies., utrata masy ciała $>10\%$ masy wyjściowej w ciągu ostatnich 6 mies., postępujące osłabienie) • podatność na infekcje i nawracające zakażenia • choroby współistniejące, które mogą wpływać na decyzje terapeutyczne • poprzednie wyniki morfologii/poziom leukocytów • wywiad rodzinny
Badanie przedmiotowe	• ocena stanu węzłów chłonnych, śledziona i wątroby • objawy krwawień i anemii
Badania laboratoryjne	• morfologię krwi z ocenionym mikroskopowo rozmazem • badania biochemiczne z oceną funkcji nerek i wątroby • oznaczenie stężenia surowiczego trzech podstawowych klas immunoglobulin (IgA, IgG i IgM) • bezpośredni test antyglobulinowy (BTA)
Wieloparametrowe immunofenotypowanie	• ekspresja CD5, CD19, CD20, CD23 (typowe przypadki) • monoklonalność łańcuchów lekkich Igκ lub Igλ (typowe przypadki) • oznaczenie CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 i ROR1 (trudniejsze przypadki)

Badanie szpiku kostnego	- nie jest konieczne do rozpoznania CLL - należy je wykonać w przypadku cytopenii, w celu wyjaśnienia jej przyczyny (np. wyparcie prawidłowych komórek krwiotwórczych przez komórki białaczkowe, działanie toksyczne leków lub immunocytopenia) - należy je wykonać także w przypadku niejednoznacznych wyników badania immunofenotypu
Wycięcie/biopsja węzła chłonnego	wskazana tylko w przypadku niejednoznacznych wyników immunofenotypowania lub podejrzenia transformacji w agresywny chłoniak (zespół Richtera)

Główne kryterium rozpoznania CLL stanowi obecność we krwi obwodowej limfocytów B z antygenem CD5, o klonalnym charakterze, potwierdzonym w immunofenotypowym badaniu uwzględniającym ocenę restrykcji ekspresji łańcuchów lekkich (κ , λ), w liczbie przynajmniej 5 g/l [49].

Chorzy z limfadenopatią i/lub splenomegalią, z obecnością we krwi obwodowej limfocytów o charakterystyce immunofenotypowej jak w CLL, ale w liczbie nieprzekraczającej 5 g/l, spełniają kryteria chłoniaka z małych limfocytów (SLL) [49].

W przewidywaniu rokowania i dalszego postępowania z chorym zaleca się wykonanie następujących badań:

Tabela 4. Diagnostyka dodatkowa CLL przed rozpoczęciem terapii [49, 51]

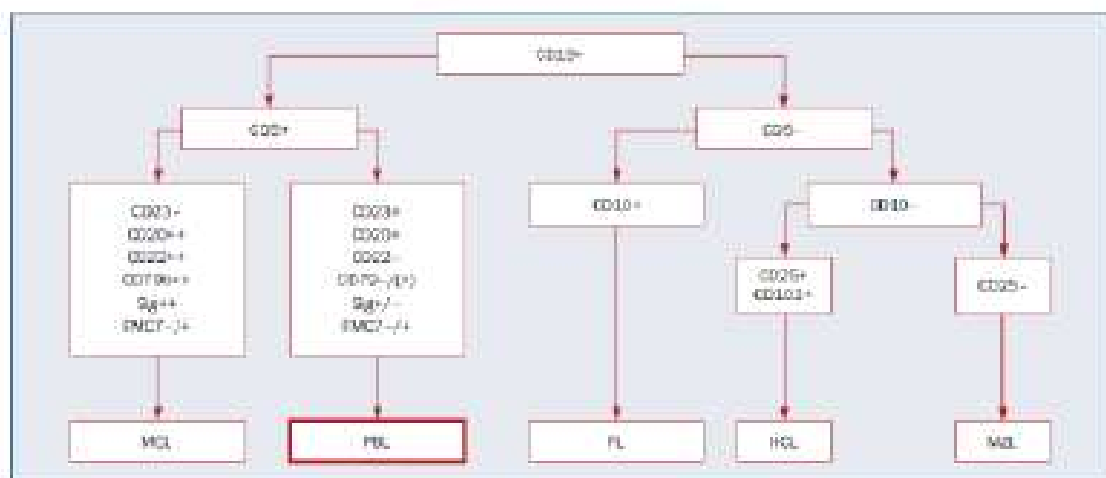
Postępowanie	Szczegóły
Badania cytogenetyczne i molekularne	- del(17p13)* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>, FISH) (<u>obowiązkowo</u>), inne aberracje (11q, 13q, trisomia 12, 14q itd. <u>opcjonalnie</u>) - Analiza mutacji TP53 (sekwencjonowanie Sanger'a lub sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) <u>obowiązkowo</u>) - Status mutacji IGHV (do ustalenia tylko raz, <u>obowiązkowo</u>) - Stereotypy BCR (<u>opcjonalnie</u>) - złożony kariotyp (≥ 3 aberracje), ewentualnie wysoce złożony kariotyp (≥ 5 aberracji) i translokacje (cytogenetyka metafazowa, <u>opcjonalnie</u>) - Dalsze badania genetyczne w przypadku atypowego fenotypu w celu różnicowania z innymi indolentnymi chłoniakami
Dodatkowe analizy laboratoryjne	W zależności od objawów i planowanej terapii, np.: - haptoglobina i testy Coombsa - w przypadku podejrzenia hemolizy - GFR - szczególnie przy planowanej terapii zawierającej wenetoklaks - ilościowe oznaczanie immunoglobulin - przy podejrzeniu niedoboru odporności $\beta 2$-mikroglobulina - parametr prognostyczny
Badania wirusologiczne	antygen HBs, przeciwciała anti-HBc total, przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV), przeciw ludzkiemu wirusowi nabytego niedoboru odporności (HIV)
Badania obrazowe	
Ultrasonografia (USG)	jamy brzuszne: śledziona, wątroba, węzły chłonne
Tomografia komputerowa (CT), Rezonans magnetyczny (MRI)	opcjonalnie przed planowaną terapią zawierającą wenetoklaks w celu oceny ryzyka rozpadu guza

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)/CT	• rekomendowane u chorych z podejrzeniem transformacji Richtera (RT, Richter Transformation) w celu ustalenia optymalnego miejsca biopsji
EKG/echo serca lub badanie kardiologiczne	• przed rozpoczęciem terapii inhibitorem BTK (migotanie przedsionków, dodatkowe pobudzenia komorowe - PVC)

Obecność del17p i/lub mutacji genu TP53 świadczy o niekorzystnym rokowaniu i oporności na standardową immunochemioterapię. Brak mutacji IGHV świadczy również o gorszym rokowaniu. Zaleca się przeprowadzenie badania w kierunku delecji 17p/mutacji TP53 przed każdą kolejną linią leczenia [19,20].

Uproszczony schemat cytometrycznej diagnostyki różnicowej CLL z białaczkowymi postaciami innych chłoniaków B-komórkowych przedstawiono na rysunku poniżej [49]

Rysunek 4. Algorytm cytometrycznej diagnostyki różnicowej CLL i chłoniaków B-komórkowych [49]



MCL - chłoniak z komórek płaszczu (ang. mantle cell lymphoma); PBL - przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia); FL - chłoniak grudekowy (ang. follicular lymphoma); HCL - białaczka włochatokomórkowa (ang. hairy cell leukemia); MZL - chłoniak strefy brzoźnej (ang. marginal zone lymphoma)

Systemy klasyfikacji CLL

Podczas diagnostyki należy ustalić stopień klinicznego zaawansowania CLL, stosując jeden z dwóch równoważnych systemów oceny - według Raia lub Bineta. Podstawami obu klasyfikacji są ocena morfologii krwi oraz badanie przedmiotowe [49].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT) i PALG-CLL (Polish Adult Leukemia Group - Chronic Lymphocytic Leukemia), należy stosować zmodyfikowaną, 3-stopniową klasyfikację Raia zamiast opracowanej pierwotnie 5-stopniowej [49].

W kwalifikacji Bineta bierze się pod uwagę liczbę zajętych obszarów węzłowych, uwzględniając:

- 1) powiększone węzły chłonne głowy i szyi, włącznie z pierścieniem Waldeyera (liczone jako jeden zajęty obszar, nawet w przypadku powiększenia więcej niż jednego węzła w tej lokalizacji),
- 2) powiększone pachowe węzły chłonne (liczone jako jeden zajęty obszar, nawet w przypadku obustronnego powiększenia),
- 3) powiększone pachwinowe węzły chłonne (liczone jako jeden zajęty obszar, nawet w przypadku obustronnego powiększenia),

- 4) śledzionę wyczuwalną w badaniu przedmiotowym
- 5) wątrobę powiększoną w badaniu przedmiotowym.

Klasyfikacje Rala i Bineta przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Klasyfikacje Rala i Bineta [49]

Klasyfikacja	Okres kliniczny	Grupa ryzyka	Kryteria
Rai	0	Niskie ryzyko	Limfocytoza*
	I	Pośrednie ryzyko	Limfocytoza + limfadenopatia
	II		Limfocytoza* + splenomegalia i/lub hepatomegalia (z obecnością lub bez limfadenopatii)
	III	Wysokie ryzyko	Limfocytoza* + niedokrwistość (Hb <11,0 g/dl)
	IV		Limfocytoza* + małopłytkowość (PLT <100,0 g/l)
Binet	A	Wysokie ryzyko	Zajęcie < 3 pól węzłowych/narządów**
	B		Zajęcie ≥ 3 z pól węzłowych/narządów**
	C		Niedokrwistość i/lub małopłytkowość (Hb < 10 g/dl i/lub PLT < 100 g/l)

Hb - hemoglobina (ang. hemoglobin); PLT - płytki krwi (ang. platelets)

*Bezwzględna liczba limfocytów we krwi obwodowej ≥ 5 g/l

**Powiększone węzły chłonne głowy i szyi i/lub węzły pachowe i/lub węzły pachwinowe i/lub śledziona i/lub wątroba

Kryteria rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obejmują wystąpienie co najmniej jednego z poniższych wskazań klinicznych [49]:

1. postępujące zajęcie szpiku kostnego manifestujące się niedokrwistością i/lub trombocytopenią (przyjęto wartość graniczną Hb <10 g/dl [$<5,21 \text{ mmol/l}$] lub liczby PLT <100 g/l). Powinny być to jednak parametry nowe i systematycznie zmniejszające się, ponieważ często, szczególnie u osób starszych, niskie wartości Hb, poniżej 10,0 g/l, ale stabilne przez długi czas, nie są wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. W przypadku obniżenia i stwierdzenia niskiej cytopenii przyczyny zawsze należy różnicować z etiologią autoimmunologiczną i potwierdzać odpowiednimi badaniami.
2. Znaczna ($\geq 6 \text{ cm}$ w osi długiej) łuku żebrowego), postępująca lub objawowa splenomegalia.
3. Znaczna ($\geq 10 \text{ cm}$ w osi długiej), postępująca lub objawowa limfadenopatia.
4. Szybkie zwiększenie limfocytozy - wzrost o $>50\%$ w czasie 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy <6 mies. (jeżeli wyjściowa liczba limfocytów $\geq 30 \text{ g/l}$). Należy wykluczyć inne możliwe przyczyny nagłego wzrostu limfocytów lub narastania limfadenopatii (w tym zakażenie SARS-CoV-2). Bezwzględna liczba limfocytów, nawet bardzo duża, bez innych objawów, nie jest wystarczającym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Definicja ta wskazuje na konieczność badania chorego i oceny jego morfologii krwi nie rzadziej niż co 6 miesięcy.
5. Niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub immunologiczna małopłytkowość oporne na kortykosteroidoterapię lub inne standardowe leczenie.
6. Objawy ogólne (podmiotowe), zależne od choroby podstawowej, zdefiniowane jako:
 - a. niezamierzona utrata masy ciała o $\geq 10\%$ w czasie ostatnich 6 miesięcy,

- b. znaczące uczucie zmęczenia (ECOG PS ≥ 2 w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG – skala załącznik:13.2;
- c. niezdolność chorego lub wykonywania zwykłych czynności),
- d. gorączka $>38,0^{\circ}\text{C}$ w czasie ≥ 2 tygodni bez innych wykluczających przyczyn,
- e. nocne poty przez ponad miesiąc, bez innych wykluczających zakażeń,
- f. niewyjaśniona skłonność do infekcji.

Jeżeli nie współistnieje inna przesłanka do leczenia, nie jest to samodzielne wskazanie do leczenia przewlekłobiałaczkowego.

7. Objawowa lokalizacja pozawęzłowa.

1.4.Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie

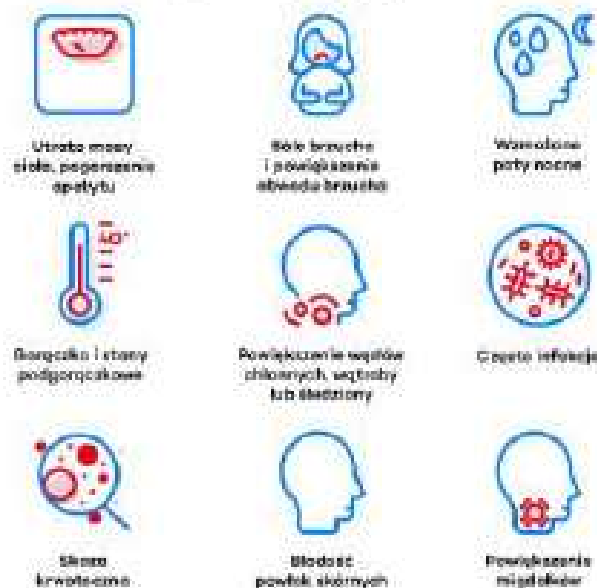
Obraz kliniczny

Przebieg kliniczny przewlekłej białaczki limfocytowej jest bardzo różnorodny, co wynika z jej dużej heterogenności biologicznej. U ponad połowy chorych na CLL w momencie rozpoznania nie występują żadne objawy. Stwierdza się jedynie zmiany w morfologii krwi obwodowej pod postacią zwiększonej liczby limfocytów. U pozostałych chorych na CLL, objawy (zależnie od zaawansowania choroby), mogą być różne i niespecyficzne [19,20, 53].

Chory, zgłaszając się do specjalisty, z reguły zaniepokojony jest liczbą limfocytów widoczną w rozmazie morfologii krwi - kryterium rozpoznania jest obecność powyżej 5 tys. limfocytów utrzymujących się powyżej tej wartości przez co najmniej 3 miesiące. W większości przypadków choroba przebiega łagodnie przez wiele lat – często od kilku do kilkunastu, zanim dojdzie do jej progresji. Niemniej jednak, u części pacjentów już od początku obserwuje się agresywny przebieg choroby, z intensywnymi objawami stanowiącymi zagrożenie dla życia [53].

Znaczne osłabienie, nadmierna męczliwość, uczucie pełności w jamie brzusznej czy ból brzucha oraz znaczna utrata masy ciała utrzymująca się gorączka czy wzmożona potliwość to tak zwane objawy ogólne choroby czyli tzw. symptomatyka B [20, 53]. Objawy przedmiotowe to powiększenie węzłów chłonnych (występujące u 50-90% chorych), śledziony (u 25-55%), wątroby (u 15-25%), powiększenie innych narządów limfatycznych (piersiennia Waldeyera) czy zajęcie narządów pozalimfatycznych (najczęściej skóry, u <5%) [20].

Rysunek 5. Przewlekła białaczka limfocytowa - objawy [54]



Typowa dla chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową jest supresja układu odporności. Klinicznie jest ona często obserwowana nawet kilka lat przed ustaleniem rozpoznania i przejawia się częstym występowaniem infekcji wirusowych i bakteryjnych. Wraz z rozwojem choroby immunosupresja postępuje. Stopniowo zmniejszają się stężenia immunoglobulin we krwi (hipogammaglobulinemia). U chorych na CLL obserwuje się również dysfunkcje limfocytów T, zmniejszenie stężenia składowych dopełniacza oraz upośledzoną prezentację antygenów [125].

Przewlekła białaczka limfocytowa jest leczona przyczynowo dopiero w momencie pojawienia się wskazań do takiego procesu – niekoniecznie w momencie samego rozpoznania. Celem działań terapeutycznych nie jest wyłączenie choroby, ale ustąpienie jej objawów, przedłużenie czasu przeżycia pacjenta i jak największe zaangażowanie w poprawę jakości jego życia [53].

Obecnie leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej opiera się na umiejętnie stosowanej immunoterapii, przyjmowaniu leków z grupy inhibitorów szlaków sygnałowych, a w niektórych sytuacjach konieczne jest połączenie immunoterapii z bardziej klasyczną chemioterapią lub stosowanie chemioterapii samodzielnie. Nie wszyscy chorzy leczeni są w ten sam sposób – decyzja o wyborze leku obejmuje wiele czynników związanych z konkretnym pacjentem [53].

Oporność i wznova w przewlekłej białaczce limfocytowej

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu klinicznym, w której mimo skutecznych terapii pierwszej linii, u znacznej części pacjentów dochodzi do nawrotu choroby lub rozwoju oporności na leczenie. Wznova CLL może wystąpić po różnym czasie od zakończenia terapii – zarówno po kilku miesiącach, jak i po wielu latach remisji. U części chorych obserwuje się tzw. oporność pierwotną, czyli brak odpowiedzi na leczenie już w pierwszej linii, natomiast u innych rozwija się oporność wtórna, związana z selekcją klonów nowotworowych odpornych na zastosowaną terapię, często w kontekście mutacji TP53 lub delecji 17p [54, 57, 58].

Pacjenci z nawrotem CLL stanowią populację o wyraźnie gorszym rokowaniu. W porównaniu do chorych leczonych po raz pierwszy, osoby poddawane terapii drugiej i kolejnych linii wykazują krótszy czas odpowiedzi

na leczenie, większe ryzyko progresji oraz wyższe obciążenie chorobą. Wznowa często wiąże się z nasileniem objawów ogólnych (np. gorączka, nocne poty, utrata masy ciała), pogorszeniem parametrów hematologicznych oraz zwiększoną częstością powikłań infekcyjnych, co przekłada się na obniżenie jakości życia i większe zapotrzebowanie na opiekę medyczną [54, 57, 58].

W leczeniu nawrotowej lub opornej CLL stosuje się obecnie nowoczesne terapie celowane, takie jak inhibitory kinazy Brutona (BTK) oraz inhibitory BCL-2, np. wenetoklaks. **Leki te wykazują wysoką skuteczność, również u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, jednak odpowiedź na leczenie w tej grupie jest zazwyczaj krótsza niż w pierwszej linii.** U części chorych konieczne jest stosowanie terapii skojarzonych lub sekwencyjnych, co zwiększa złożoność leczenia i obciążenie systemu ochrony zdrowia [49, 54, 57, 58].

Rokowanie pacjentów z nawrotem CLL zależy od wielu czynników, w tym od czasu trwania pierwszej remisji, obecności mutacji TP53, statusuIGHV, wieku pacjenta oraz chorób współistniejących. Chorzy z niekorzystnym profilem molekularnym oraz krótkim czasem do progresji po pierwszej linii leczenia mają istotnie gorsze przeżycia całkowite i krótszy czas wolny od progresji [54, 57, 58].

Wznowa CLL stanowi istotne wyzwanie kliniczne i ekonomiczne, wymagające indywidualizacji terapii oraz zapewnienia dostępu do nowoczesnych leków w ramach programów lekowych. Wczesna identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka oraz optymalizacja strategii leczenia w kolejnych liniach są kluczowe dla poprawy rokowania i jakości życia pacjentów [54, 57, 58].

Przebieg naturalny

Przebieg naturalny przewlekłej białaczki limfocytowej jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). U <30% chorych przebieg jest łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat [20].

Przewlekła białaczka limfocytowa może też przebiegać od początku agresywnie i prowadzić do zgonu w ciągu 2-3 lat. Zgony zwykle są związane z progresją PBL lub zakażeniem. W 2% do 15% przypadków następuje transformacja w bardziej agresywnego chłoniaka (zespół Richtera). Transformację podejrzewa się w przypadku szybkiej progresji asymetrycznego powiększenia węzłów chłonnych, nacieków nietypowych narządów pozawęzłowych, wystąpienia objawów ogólnych lub nagłego i dużego zwiększenia aktywności LDH w surowicy lub hiperkalcemii [20].

Leczenie CLL - z wyjątkiem allo-HSCT (transplantacji komórek krwiotwórczych) - nie prowadzi do całkowitego wyzdrowienia, a do uzyskania jak najdłuższych okresów remisji (czyli okresów bez obecności objawów nowotworu i normalizacji parametrów morfologii krwi). Chorobowość i śmiertelność z powodu CLL nie wynikają jedynie z obecności samego schorzenia, ale również z powikłań - przede wszystkim zakażeń, następstw autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów. Szacuje się, że częstość występowania nowotworów narządowych u chorych na CLL jest około dwukrotnie większa niż w ogólnej populacji i cechuje je bardziej agresywny przebieg. Wszystko to sprawia, że rokowania w przypadku CLL zależą od naprawdę wielu czynników - od czasu diagnozy, poprzez odpowiedź na konkretną terapię nowotworu, aż po choroby towarzyszące i stan organizmu pacjenta [54].

Powikłania

Najczęstsze powikłania występujące w przewlekłej białaczce limfocytowej to zakażenia i cytopenie autoimmunologiczne, zwłaszcza niedokrwistość autoimmunohemolityczna i mato płytkowość immunologiczna, a także wybiórcza splazja czerwonych krwinek czy nabyty obrzęk naczynioruchowy [20].

Tabela 6. Powikłania w CLL [19, 20]

Powikłania	
Autoimmunologiczne	Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ang. autoimmune hemolytic anemia, AIHA) to najczęstsze powikłanie, spowodowane obecnością autoprzeciwciał o swoistości przeciwczerwocytarnej. Częstość jej występowania ocenia się na 5-10%. Czynnikiem sprzyjającym pojawieniu się AIHA jest obecność autoprzeciwciał, które wykrywa się bezpośrednim testem antyglobulinowym.
	Małopłytkowość immunologiczna (ang. immune thrombocytopenia, IT) jest rozpoznawana u 1 do 5% pacjentów. W praktyce klinicznej nie istnieją wystarczająco czułe metody wykrywania przeciwciał przeciw płytkowych, dlatego diagnoza IT jest najczęściej rozpoznaniem z wykluczenia. Zaproponowano następujące kryteria diagnostyczne IT: • szybkie (<2 tygodni) i znaczne obniżenie się liczby płytek krwi (<100 G/l oraz co najmniej połowa wyjściowej wartości), • prawidłowa lub wzmożona megakariopoeza w szpiku, • nieobecność splenomegalii oraz • niepoddanie pacjenta leczeniu cytostatycznym w poprzedzającym miesiącu.
	Rzadko występującymi powikłaniami autoimmunizacyjnymi są: • splazia czerwono krwinkowa (ang. pure red cells aplasia, PRCA) oraz • neutropenia immunologiczna (ang. immune neutropenia, IN). Ich rozpoznanie jest trudne i wymaga oceny trepanobiopsatu szpiku, a także wykluczenia infekcji wirusowych i neutropenii lekowej. Nie ma jednoznacznie ustalonego sposobu postępowania w PRCA i IN.
Infekcyjne	Nawracające zakażenia obserwuje się u około 50% chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Stanowią one najczęstszą przyczynę zgonu pacjentów. Przyczynami są zaburzenia odporności związane nie tylko z białaczką, ale również z wiekiem, chorobami współistniejącymi i leczeniem przeciwnowotworowym. Spektrum zakażeń zależy od etapu klinicznego choroby.
	Zaburzenia odporności występują u większości chorych na PBL. Dotyczą zarówno odporności humoralnej: • zahamowanie proliferacji limfocytów B, • zaburzenia odpowiedzi na bodźce antygenowe, • zmniejszone wytwarzanie przeciwciał - hipogammaglobulinemia, jak i odporności komórkowej: • nieprawidłowa liczba i funkcja limfocytów T i komórek naturalnej cytotoksyczności (ang. natural killer, NK), • zaburzenia funkcji fagocytarnej, chemotaktycznej i bakteriofagocytarnej, • zmniejszona liczba neutrofilów, • zmniejszone wytwarzanie enzymów: lizozymu, mieloperoksydazy i b glukuronidazy przez monocyty, • zaburzenia funkcji układu dopełniacza i zmniejszenia stężenia jego składników. Zaburzenia w układzie odporności wpływają nie tylko na zwiększoną częstość zakażeń i osłabioną odpowiedź na szczepienia ochronne, ale również na rozwój powikłań autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów.
	U pacjentów nieleczonych lub otrzymujących leki alkilujące dominują przede wszystkim zakażenia bakteryjne dolnych dróg oddechowych wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>. Stosunkowo częsta jest reaktywacja zakażeń wirusami Herpes, najczęściej <i>Herpes zoster</i>. Analogi puryn istotnie zwiększają ryzyko zakażeń bakteryjnych, grzybiczych (<i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>), wirusowych <i>Herpes</i>, <i>Pneumocystis jirovecii</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>.
Zespół (transformacja) Richtera	Transformacja PBL do chłoniaka o wyższym stopniu złośliwości, chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (ang. diffuse large B-cell Lymphoma, DLBCL) lub chłoniaka Hodgkina (ang. Hodgkin Lymphoma, HL) występuje u 2-15% chorych. Transformacja do HL jest obecnie uznawana za odrębną jednostkę chorobową. Termin „zespół Richtera” oznacza transformację do DLBCL, która wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem.

Powikłania	
	Czas przeżycia chorych wynosi zwykle 6-18 miesięcy. W większości przypadków do rozwoju zespołu Richtera dochodzi w wyniku transformacji kłonu białaczkowego, ale u części pacjentów agresywny chłoniak jest innym niezależnym nowotworem - rokowanie jest wówczas lepsze.
Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa	Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z dojrzałych limfocytów B. Stanowi około 1% białaczek limfoidalnych - zachorowalność wynosi 0,3/100 tys. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (1,6 : 1). Podobnie jak PBL, jest to choroba najczęściej występująca u starszych ludzi. W momencie rozpoznania (mediana wieku 69 lat) choroba jest często zaawansowana. Białaczka prolimfocytowa B - komórkowa cechuje się agresywnym przebiegiem klinicznym, opornością na chemioterapię i medianą całkowitego przeżycia wynoszącą około 3 lat. Czynnikiem złego rokowania jest obecność delecji/mutacji TP53.
Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa	Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa (ang. monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL) definiowana jest jako występowanie we krwi obwodowej klonalnych limfocytów B w liczbie mniejszej niż 5 G/l u osób bez objawów chorób limfoproliferacyjnych i autoimmunizacyjnych. Określenie „limfocytoza” i powyższe liczbowe kryterium rozpoznania odnosi się wyłącznie do klonalnych limfocytów B, w związku z czym u części osób z MBL ogólna liczba limfocytów we krwi obwodowej jest zwiększona, ale u części pozostaje ona w granicach normy. Częstość występowania MBL jest większa u osób starszych (zwłaszcza po 65. roku życia), u mężczyzn oraz u krewnych pierwszej linii chorych na PBL.

Rokowanie

W odpowiedzi na potrzebę skuteczniejszej identyfikacji pacjentów z grupy wysokiego ryzyka w dobie nowoczesnych terapii, opracowano CLL-IPI - międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Narzędzie to klasyfikuje pacjentów do jednej z czterech kategorii ryzyka, uwzględniając czynniki kliniczne, laboratoryjne oraz genetyczne. CLL-IPI należy stosować u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką limfocytową [51, 55].

CLL-IPI jest używany głównie u pacjentów nowo zdiagnozowanych, w celu oszacowania rokowania, przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych oraz w celu oszacowania czasu do pierwszego leczenia [51, 55].

CLL-IPI uwzględnia 5 kluczowych czynników ryzyka [55]:

- 1) Wiek: >65 lat (ryzyko wyższe)
- 2) Klasyfikacja: Binet B/C lub Rai I-IV (ryzyko wyższe)
- 3) Stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny: >3,5 mg/l (ryzyko wyższe)
- 4) Status mutacji IGHV: niezmutowany (ryzyko wyższe)
- 5) Nieprawidłowości TP53: delecja 17p i/lub mutacja TP53 (ryzyko wyższe)

Kategorie ryzyka i przeżycie 5-letnie [56]:

- Niskie ryzyko (0-1 pkt): ~93% przeżycia
- Pośrednie ryzyko (2-3 pkt): ~79%
- Wysokie ryzyko (4-6 pkt): ~63%
- Bardzo wysokie ryzyko (7-10 pkt): ~23%

Do czynników o największym znaczeniu prognostycznym i predykcyjnym, które odgrywają istotną rolę przy wyborze metody leczenia, należą kluczowe parametry ryzyka cytogenetycznego i molekularnego, a mianowicie:

- zaburzenia genu **TP53** (**del17p** obejmujące locus genu TP53 oraz mutacje tego genu) oraz
- status mutacji genów dla części zmiennej łańcuchów ciężkich immunoglobulin (**IGHV**) [49].

Obecność **del17p/mutacji TP53** wiąże się z najgorszym rokowaniem u chorych leczonych immunochemioterapią - całkowity czas przeżycia w tej grupie wynosi od 2 do 5 lat. Wprowadzenie do terapii CLL leków o mechanizmie działania innym niż chemioterapia (inhibitorów BCR i BCL2), znacząco poprawiło wyniki leczenia, jednak rokowanie nadal pozostaje gorsze niż u chorych bez tych nieprawidłowości. Częstość występowania **del17p/mutacji TP53** wynosi około 10% u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia pierwszej linii i zwiększa się w kolejnych nawrotach CLL, jeśli stosowana jest klasyczna chemioterapia [49].

Negatywnym czynnikiem rokowniczym jest tzw. niezmutowany status genów **IGHV**. Geny **IGHV** określa się jako niezmutowane, gdy ich zmienność w stosunku do linii zarodkowej wynosi mniej niż 2%. Niezmutowany status występuje u około 60% chorych na CLL, u których wystąpiły wskazania do rozpoczęcia terapii i nie zmienia się w przebiegu choroby. Niezmutowany status **IGHV** wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem CLL, krótszym czasem przeżycia, częstszym występowaniem **del17p** i **del11q** oraz krótszym czasem odpowiedzi na immunochemioterapię FCR, a także - choć w znacznie mniejszym stopniu - na terapię ograniczoną w czasie z wenetoklaksem [49].

Tabela 7. Czynniki wysokiego ryzyka CLL [18]

Czynnik ryzyka	Częstość występowania (I linia leczenia)	Mediana czasu przeżycia* (I linia leczenia)
Delecja 17p	5-8 %	<24 miesiące
Mutacja TP53	4-5 %	24-36 miesięcy
Oporność na leczenie analogami puryn	5 %	<24 miesiące
Szybki nawrót choroby (<24/36 mies.)	14 %	<24 miesiące

* wartość mediany czasu przeżycia oznacza czas obserwacji, do którego u połowy obserwowanych pacjentów w danej grupie wystąpił zgon, a połowa pacjentów nadal żyje

Istotne znaczenie prognostyczne ma również obecność złożonego **kariotypu**, definiowanego najczęściej jako obecność trzech lub więcej niezależnych aberracji cytogenetycznych. Z uwagi na złożoność jego oceny w CLL, czynnik ten jest obecnie bardzo rzadko oznaczany w rutynowej praktyce klinicznej [49].

Znane są również inne **molekularne czynniki rokownicze i predykcyjne** (tj. NOTCH1, SF3B1, BIRC3, RPS15, a także tak zwane podtypy rearanżacji genów immunoglobulinowych), które jednak dotąd nie znalazły uznanego miejsca w praktyce klinicznej [49].

Stadium zaawansowania klinicznego według **klasyfikacji Rala lub Bineta** pozostaje nadal istotnym czynnikiem rokowniczym u chorych na PBL, choć jego znaczenie maleje wraz z wprowadzeniem coraz skuteczniejszych metod leczenia [49].

Jedynym uznanym biochemicznym czynnikiem rokowniczym jest stężenie **β 2-mikroglobuliny** [49].

Ważnym dynamicznym (dostępnym w trakcie lub po zakończeniu terapii) czynnikiem rokowniczym, który zyskuje na znaczeniu, jest **negatywizacja mierzalnej choroby resztkowej (MRD)**, definiowanej jako obecność mniej niż jednej komórki PBL na 10 tysięcy leukocytów. Mierzalna choroba resztkowa może być oceniana na

rożnych etapach leczenia, zarówno we krwi, jak i w szpiku, z zastosowaniem wystandaryzowanych metod, takich jak wielokolorowa cytometria przepływowa czy amplifikacja allele-specyficznej reakcji łańcuchowej polimerazy (ASO PCR), a także - na głębszym poziomie - przy użyciu NGS. Niewykrywalna MRD świadczy o uzyskaniu głębokiej odpowiedzi, co przekłada się zarówno na dłuższy czas przeżycia wolny od progresji (PFS), jak i na całkowity czas przeżycia (OS). MRD nie ma natomiast znaczenia prognostycznego w odniesieniu do terapii z wykorzystaniem inhibitorów BTK. Obecnie ocena MRD zalecana jest jedynie w badaniach klinicznych [49].

Przewlekła białaczka limfocytowa cechuje się bardzo heterogennym przebiegiem klinicznym. Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5-7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia 3-8 lat i zależy od wielu czynników. Czas przeżycia chorych waha się między mniej niż rok czy 2 lata do ponad 15, a leczenie, z wyjątkiem allo-HSCT, nie prowadzi do jej wyleczenia [19, 20].

Chorobowość i śmiertelność z powodu PBL nie wynikają jedynie z samej choroby, ale również z zakażeń, powikłań autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów. Ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (guzów litych lub chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej i cechuje je bardziej agresywny przebieg. Do najczęściej występujących nowotworów należą: rak skóry, płuca, jelita grubego, nerki i gruczołu krokowego. Leczenie jest takie samo jak w przypadku guzów pierwotnych. Nie ma określonych zasad prowadzenia badań przesiewowych w celu wczesnego wykrycia wtórnych nowotworów u chorych na PBL, ale ważna jest świadomość zarówno hematologów, onkologów, jak i lekarzy pierwszego kontaktu oraz samych pacjentów w zakresie czynników ryzyka i wagi odpowiedniej profilaktyki [19, 20].

Pomimo znacznego poszerzenia listy opisanych markerów prognostycznych przewlekłej białaczki limfocytowej, ciągle poszukiwane są nowe, które mogłyby stać się równocześnie nowymi celami terapeutycznymi a tym samym zwiększyć skuteczność terapii [42].

Tabela 8. Czynniki prognostyczne CLL* [41]

Metoda wykrywania	Zmienna prognostyczna	Znaczenie kliniczne*
Molekularne badanie cytogenetyczne – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. fluorescence in situ hybridisation, FISH)	del13q (jako jedyna nieprawidłowość)	Korzystne rokowanie: najdłuższa mediana czasu przeżycia (OS) u pacjentów leczonych immunochemioterapią (CIT).
	Trisomia 12	Pośrednie rokowanie pod względem czasu do rozpoczęcia leczenia (TfT) u nowo zdiagnozowanych pacjentów z CLL oraz pośredni OS u pacjentów leczonych CIT.
	Brak zmian	Pośrednie rokowanie dla TfT u nowo zdiagnozowanych pacjentów z CLL oraz pośredni OS u pacjentów leczonych CIT.
	del11q	Rokowanie niekorzystne. Skrócony TfT i krótsza mediana OS przy leczeniu CIT.
	del17p ^a	- Gorsza odpowiedź, krótszy czas bez leczenia i gorsze przeżycie przy CIT. - Dobre odpowiedzi, ale krótszy czas przeżycia bez progresji (PFS) i OS w przypadku ograniczonych czasowo schematów opartych na wenetoklaksie i kowalencyjnym inhibitorem BTK (cBTK)
Sekwencjonowanie DNA	Mutacja TP53 ^a z del(17p)	- Skrócony PFS i OS przy CIT ^a , ograniczone czasowo schematy leczenia oparte na wenetoklaksie i cBTK. - Zwiększona oporność na CIT i terapie celowane.

Metoda wykrywania	Zmienna prognostyczna	Znaczenie kliniczne*
		- znacząco skrócony TTFT i czas do następnego leczenia (TTNT) oraz potencjalnie zwiększone ryzyko transformacji Richtera - Niska częstość występowania wariantów alleli (VAF, <10%) może zachowywać się podobnie do typu dzikiego (WT).
	Mutacja TP53 ^b bez del(17p)	- Mutacja TP53 w przypadku braku del(17p) wiąże się ze skróconym PFS i OS. Jednak wyniki dotyczące PFS i OS w przypadku leczenia z mutacją TP53, ale bez del(17p) mogą być korzystniejsze niż w przypadku jednoczesnej mutacji TP53 i del(17p).
Analiza molekularna	w celu wykrycia statusu mutacjiIGHV^c: - zmutowany: >2% mutacji lub <98% homologii z genem linii zarodkowej - bez mutacji: <2% mutacji lub >98% homologii z sekwencją genu linii zarodkowej	- Niezmutowany IGHV wiąże się z krótszym TTFT i PFS przy CIT i schematów leczenia opartych na wenetoklaksie o ograniczonym czasie trwania w porównaniu do zmutowanego IGHV. - Opólne wskaźniki odpowiedzi nie korelują ze statusem mutacji IGHV u pacjentów leczonych cBTKi lub leczenia opartymi na wenetoklaksie o ograniczonym czasie trwania. - PFS i OS nie korelują ze statusem IGHV u pacjentów leczonych cBTKi.
Stymulowany przez CpG kariotyp metafazy ^d	w celu wykrycia złożonych kariotypów (CK) (≥3 niezależne ze sobą klonalne aberracje chromosomowe w więcej niż jednej komórce w kariotypie)	- Gorsze przeżycie i krótszy czas do progresji choroby w przypadku CIT, schematów leczenia opartych na wenetoklaksie o ograniczonym czasie trwania i cBTKi. - Wysoki poziom CK (≥5 niezależnych aberracji chromosomowych) jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym niezależnym od stadium klinicznego, statusu mutacji IGHV, del(17p) i/lub mutacji TP53.
Badanie surowicy	Beta-2-mikroglobulina (B2M) (może być podwyższona niezależnie od CLL, np. przy niewydolności nerek)	- Koreluje z obciążeniem chorobą CLL/SLL i zachowuje niezależne znaczenie prognostyczne w modelach wieloczynnikowych. - Podwyższone poziomy są związane z odpowiedzią na leczenie, czasem wolnym od leczenia i OS u pacjentów leczonych CIT pierwszego rzutu. - Obniżenie poziomu B2M wiąże się z wydłużonym PFS u pacjentów leczonych ibrutinibem.

* Zmienne prognostyczne dla CLL/SLL

a. Tabela przedstawia wpływ zmiennych molekularnych i cytogenetycznych na czas do pierwszego leczenia (TTFT) i przeżycie u pacjentów leczonych immunochemioterapią i/lub inhibitorem małych cząsteczek.

b. Znaczenie prognostyczne delecji 17p może zależeć od odsetka komórek nowotworowych z tą delecją - rokowanie jest korzystniejsze, gdy odsetek tych komórek jest niski. Pacjenci z del(17p) często mają jednocześnie mutację TP53.

c. Użycie genu IGHV z segmentem VH3-21 jest uważane za czynnik wysokiego ryzyka niezależnie od statusu mutacji IGHV. Użycie IGHV4-39 wiąże się z wyższym ryzykiem transformacji Richtera.

d. Mutacje TP53 mogą występować niezależnie od delecji 17p. Status mutacji TP53 dostarcza dodatkowych informacji prognostycznych poza tymi uzyskanymi z cytogenetyki (FISH).

e. Współczynniki ryzyka (HR) dla PFS i OS przy obecności mutacji TP53 są wyższe w przypadku leczenia immunochemioterapią niż terapiami celowanymi.

f. Konwencjonalna cytogenetyka metafazowa jest trudna do wykonania w CLL z powodu bardzo niskiej aktywności proliferacyjnej komórek białaczkowych *in vitro*. Złożony kariotyp (CK) opiera się na wynikach kariotypowania metafazowego komórek CLL stymulowanych oligonukleotydami CpG. FISH w interfazie jest standardową metodą wykrywania nieprawidłowości chromosomowych o znaczeniu prognostycznym. Stymulacja CpG może zwiększyć cytogenetyki metafazowej.

2. Epidemiologia

2.1. Polskie dane epidemiologiczne

Zapadalność (ang. *incidence*)

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazały na 1,1 tys. do 1,4 tys. nowych zachorowań na CLL (kod ICD-10 C91) w latach 2003-2012 z gwałtownym wzrostem w 2013 roku (1,7 tys. przypadków). Zapadalność kształtowała się na poziomie od 1,4 do 2,4 na 100 tys. [117]. Analiza danych NFZ za 2014 wskazała 3,3 tys. nowych zachorowań na CLL [119]. Wyniki międzynarodowego badania epidemiologicznego „The Global Burden of Disease (GBD) study 2019” wskazały, że w Polsce zapadalność szacuje się na 3,93 przypadków na 100 tys [107].

Według danych za 2013 rok, nowe przypadki CLL stanowiły 1% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet i 1,3% przypadków u mężczyzn. Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) była w Polsce najczęściej diagnozowaną formą białaczki limfatycznej (kod ICD-10 C91). Stanowiła niemal 80% wszystkich przypadków białaczek limfocytowych. Jeśli spojrzeć szerzej - na wszystkie typy białaczek (kody ICD-10 od C91 do C95) - CLL odpowiadała za około 48% wszystkich zachorowań [117].

Aktualniejsze dane z Krajowego Rejestru Nowotworów informują o liczbie zachorowań na białaczki limfatyczne łącznie (kod ICD-10 C91) bez wyszczególnienia CLL (kod ICD-10 C91.1). Najaktualniejsze dostępne dane (lata 2021-2022) raportują o niemal 2,5 tys. nowych zachorowań na białaczki limfatyczne. Szacuje się, że CLL stanowi około 72% przypadków zachorowań na białaczki limfatyczne, co oznacza ponad 1,9 tys. nowych zachorowań na CLL [49].

Chorobowość (ang. *prevalence*)

Dane NFZ wskazują, że w Polsce liczba chorych z rozpoznaniem C91.1 systematycznie wzrastała. W 2012 r. liczba chorych wynosiła 12,6 tys. natomiast w 2022 r. wynosiła 21 tys. (Tabela 9) [115, 116]. Chorobowość w 2022 roku szacuje się zatem na poziomie 55,4 chorych na 100 tys. mieszkańców. Chorobowość w 2022 roku obliczona w oparciu o liczbę zachorowań w 2022 roku (20 989 [116]) oraz liczebność populacji Polski w 2022 roku (37 907 704 mieszkańców [120]).

Tabela 9. Chorobowość: liczebność pacjentów (kod ICD-10: C91.1; dane NFZ za lata 2012-2022)

Rok	Liczebność pacjentów (unikalne numer PESEL), u których sprawozdano kod ICD-10: C91.1 (główny lub współwystępujący)
2012 ¹	12 656
2013 ¹	13 581
2014 ²	15 742
2015 ²	16 706
2016 ²	17 979
2017 ¹	18 900
2018 ²	19 807
2019 ²	20 793

Rok	Liczba pacjentów (unikalne numer PESEL), u których sprawozdano kod ICD-10: C91.1 (główny lub współwystępujący)
2020 ¹	20 025
2021 ²	20 483
2022 ²	20 989

¹ Dane NFZ pochodzące z analizy weryfikacyjnej AOTMIT z 2016 r. [115].

² Dane NFZ pochodzące z analizy weryfikacyjnej AOTMIT z 2023 r. [116].

Umieralność / śmiertelność (ang. *mortality*)

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazały, że liczba zgonów na CLL wzrosła z 525 przypadków w 1999 roku do 1 004 przypadków w 2013 roku (Tabela 10). Wyrażając umieralność współczynnikiem standaryzowanym, umieralność w latach 1999-2013 wzrosła z poziomu 0,9 do 1,2 zgonów na 100 tys. mieszkańców, przy czym współczynniki w grupie mężczyzn były ponad 2-krotnie wyższe niż w grupie kobiet [117].

Tabela 10. Umieralność na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013 na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów

Rok	Mężczyźni			Kobiety			Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1999	299	1,6	1,3	217	1,1	0,6	545	1,4	0,9
2000	328	1,7	1,4	263	1,3	0,7	619	1,6	1,0
2001	356	1,9	1,4	242	1,2	0,6	607	1,6	1,0
2002	365	2,0	1,5	290	1,5	0,7	690	1,8	1,1
2003	400	2,2	1,6	248	1,3	0,6	636	1,7	0,9
2004	388	2,1	1,4	279	1,4	0,6	691	1,8	1,0
2005	412	2,2	1,6	304	1,5	0,7	756	2,0	1,1
2006	452	2,5	1,6	333	1,7	0,7	760	2,0	1,0
2007	427	2,3	1,5	351	1,8	0,7	830	2,2	1,1
2008	479	2,6	1,6	382	1,9	0,8	875	2,3	1,2
2009	493	2,7	1,7	362	1,8	0,7	861	2,2	1,1
2010	499	2,7	1,7	355	1,8	0,7	893	2,3	1,1
2011	538	2,9	1,8	413	2,1	0,8	937	2,4	1,1
2012	524	2,8	1,6	384	1,9	0,7	988	2,6	1,2
2013	604	3,2	1,8	400	2,0	0,7	1004	2,6	1,2

Skróty: Wsp. surowy: współczynnik surowy. Wsp. stand.: współczynnik standaryzowany.

Wyniki międzynarodowego badania epidemiologicznego "The Global Burden of Disease (GBD) study 2019" wskazały, że w 2019 roku w Polsce miało miejsce 1145 zgonów związanych z CLL. Śmiertelność oszacowano na poziomie 1,57 na 100 tys. [107].

2.2. Zagraniczne dane epidemiologiczne

Zapadalność (ang. incidence)

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) stanowi najczęściej występującą postać białaczki w krajach wysoko uprzemysłowionych Zachodu [49, 51, 107].

Według wyników międzynarodowego badania epidemiologicznego „The Global Burden of Disease (GBD) study 2019” globalna liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową wyniosła 103 467 w 2019 r., co oznaczało wzrost o 155,24% w porównaniu z rokiem 1990. W skali globalnej współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku (ASIR) wyniósł 1,28 na 100 tys. w 2019 roku i wykazywał tendencję wzrostową ze średnim wzrostem rocznym 0,47% latach 1990–2019 (analogiczny współczynnik dla 1990 roku wynosił 1,09 przypadków na 100 tys.) [107]

Pod względem regionów geograficznych, Ameryka Północna (uwzględniając regiony o wysokich dochodach) ze wskaźnikiem ASIR wynoszącym 3,19 na 100 tys. osób oraz Europa Środkowa ze wskaźnikiem ASIR wynoszącym 3 na 100 tys. osób były regionami z najwyższymi wskaźnikami zapadalności na świecie w 2019 r. Zestawiając dane z lat 1990–2019 Azja Wschodnia i Europa Środkowa odnotowały najwyższą prędkość wzrostu zapadalności. [107]

Trzy kraje z największą liczbą przypadków CLL w 2019 roku to Stany Zjednoczone Ameryki (18 319), Chiny (15 910) i Indie (7 673). Najwyższe wartości współczynników ASIR w 2019 r. oszacowano dla Kataru (6,57 na 100 tys. osób), Izraela (4,53 na 100 tys. osób) i Chorwacji (4,47 na 100 tys. osób). Największy wzrost i spadek wartości współczynników ASIR odnotowano odpowiednio w Polsce i Holandii [107].

Chorobowość (ang. prevalence)

Analiza danych SEER wskazuje, że około 0,6% populacji zachoruje na przewlekłą białaczkę limfocytową w ciągu swojego życia. Mediana wieku w momencie rozpoznania choroby wynosi 70 lat, przy czym jedynie 9,1% pacjentów miało mniej niż 45 lat w chwili diagnozy. CLL częściej występowała u mężczyzn niż u kobiet, stosunek ten wynosi 1,9:1 [51].

Umieralność / śmiertelność (ang. mortality)

Pomimo stabilnej częstości występowania białaczki limfocytowej w ostatnich dwóch dekadach, obserwuje się istotny spadek śmiertelności związanej z tą chorobą. Zgodnie z danymi z 2021 roku amerykańskiego programu SEER, pięcioletni względny wskaźnik przeżycia pacjentów z CLL wyniósł z 65,1% w 1975 roku i poprawił się do 87,2% w 2021 roku. Podobne trendy epidemiologiczne obserwuje się również w krajach europejskich, choć dane wskazują na istotnie niższą częstość występowania CLL w populacjach azjatyckich [51].

Wyniki międzynarodowego badania epidemiologicznego „The Global Burden of Disease (GBD) study 2019” wskazały, że na poziomie globalnym liczba zgonów z powodu CLL wyniosła 44 613 w 2019 r., co oznaczało wzrost o 107,03% w porównaniu z rokiem 1990, gdy odnotowano 21 548 zgonów z powodu CLL. W 2019 roku współczynnik zgonów standaryzowany wiekowo (ASDR) wyniósł 1,28 na 100 tys., zmniejszając się średniorocznie o 0,34% w latach 1990–2019. Regionami o największych wartościach współczynników ASDR w 2019 roku były Południowa Afryka Subsaharyjska (1,43 na 100 tys.), Europa Środkowa (1,18 na 100 tys.) i Ameryka Północna (dotyczy rejonów o wysokich dochodach; 0,98 na 100 tys.). Trendy w zmianach wartości współczynników ASDR od 1990 do 2019 r. były bardzo zróżnicowane w różnych regionach geograficznych: Środkowa Afryka Subsaharyjska miała najwyższą prędkość wzrostu, podczas gdy Ameryka Północna (rejon o wysokich dochodach) miała najbardziej znaczący trend spadkowy. W skali krajów i terytoriów największą

liczbę zgonów w 2019 r. odnotowano w Indiach (6 196), Stanach Zjednoczonych Ameryki (5 942) i Chinach (4 712). Trzy kraje o najwyższych wskaźnikach ASDR w 2019 r. to Katar (3,87 na 100 tys.), Seszele (2,53 na 100 tys.) i Lesotho (1,79 na 100 tys.), natomiast Polska ze współczynnikiem 1,57 na 100 tys. znalazła się na 7. Miejsce [107].

3. Obciążenie chorobą oraz wpływ na jakość życia

3.1. Obciążenie chorobą

Przewlekła białaczka limfocytowa to najczęstszy typ białaczki u dorosłych w krajach rozwiniętych, szczególnie u osób powyżej 65. roku życia. Przebieg naturalny przewlekłej białaczki limfocytowej jest zróżnicowany, a w trakcie jej trwania może dojść do nawrotu po wcześniejszym leczeniu (CLL nawrotowa) lub do braku odpowiedzi na leczenie (CLL oporna), który powoduje wzrost ponoszonych kosztów socjoekonomicznych oraz wpływa negatywnie na jakość życia pacjenta. Obie postaci wiążą się z pogorszeniem rokowania, nasileniem objawów oraz zwiększonym obciążeniem dla pacjenta i systemu ochrony zdrowia [44, 63].

Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego ze względu na jej wpływ na skrócenie długości życia pacjentów. Analiza przeprowadzona przez Ou w 2022 roku [107] wykazała, że tylko w 2019 roku CLL była przyczyną utraty niemal 1 miliona lat życia na świecie, na świecie wskutek przedwczesnej śmierci lub uszczerbku na zdrowiu, mierzoną wskaźnikiem DALY (ang. *disability-adjusted life years*). Z tego około 300 tysięcy lat życia utracili pacjenci z Europy.

Polska odnotowała najwyższy wskaźnik DALY wśród krajów europejskich – 33,30 na 100 tysięcy mieszkańców – i zajęła szóste miejsce na świecie, ustępując jedynie krajom Półwyspu Arabskiego i Afryki. Co więcej, Polska znalazła się na drugim miejscu globalnie pod względem rocznego wzrostu wskaźnika DALY (+5,14%), co wskazuje na znaczne obciążenie systemu opieki zdrowotnej przez CLL, mimo wprowadzanych reform mających na celu poprawę diagnostyki i leczenia [107].

Nowotwór układu chłonnego stanowi poważne wyzwanie dla osoby zdiagnozowanej. Chwila otrzymania diagnozy staje się punktem zwrotnym, od tego momentu walka z chorobą staje się priorytetem, wokół którego koncentruje się codzienność pacjenta. W proces ten zaangażowani są również bliscy chorego, co sprawia że koszty społeczne choroby należy uznać za bardzo wysokie. Ścieżka pacjentów z chłoniakami jest zróżnicowana, uwarunkowana w dużej mierze od odpowiedzi organizmu na zastosowane leczenie. Podobnie zróżnicowane są postawy pacjentów i strategia postępowania lekarzy [67].

Pacjenci hematologiczni po usłyszeniu diagnozy znajdują się w zupełnie nowej sytuacji, co może powodować pojawienie się wielu nowych wyzwań wymagających adaptacji. Zmiany dotyczą życia codziennego, obejmują reorganizację dotychczasowego trybu życia prywatnego i zawodowego. Choroba wpływa negatywnie na zdolność do pracy zawodowej i aktywności społecznej, co dodatkowo pogarsza dobrostan pacjentów. Leczenie nawrotowej i opornej CLL wiąże się z wysokimi kosztami, zarówno bezpośrednimi (koszty leków, hospitalizacji, diagnostyki), jak i pośrednimi (utrata produktywności, opieka nieformalna) [104].

Badanie postaw i ścieżek pacjentów z chłoniakami z czerwca 2023 roku, przeprowadzone w grupie osób chorych na nowotwory układu chłonnego ukazało, że reakcja pacjentów na postawioną diagnozę była zwykle podobna – duży szok, ogromne zmiany w codziennym życiu i szukanie wsparcia wśród najbliższych osób [67].

Choroba nowotworowa dla znacznej części pacjentów spowodowała pogorszenie ich sytuacji finansowej. Pierwszym, podstawowym powodem była konieczność odejścia z pracy. Nie dotyczyło to osób starszych, będących już na emeryturze, którzy deklarowali stabilność swojej sytuacji, aczkolwiek przy niskim poziomie dochodów i skromnych wydatkach. Odejście z pracy wpływało zresztą nie tylko na materialne warunki życia, ale również na stan psychiczny, poczucie własnej wartości i samodzielności. Dla części osób choroba pociągnęła za sobą konieczność uzależnienia od innych, przede wszystkim najbliższej rodziny [67].

Drugim nakładającym się problemem związanym z chorobą nowotworową były wyższe wydatki na zdrowie, czyli wydatki na prywatne wizyty u specjalistów, badania czy też dojazdy do szpitala. Mało kto był w stanie pozyskać dodatkową pomoc finansową ze strony państwa lub samorządów (renta, zasiłki). Zdecydowana większość pacjentów stała się obciążeniem dla swojej rodziny, co odnotowywali z żalem i poczuciem niższej wartości [67].

Fundacja OnkoCafe w badaniu ankietowym zapytała bliskich, a zwłaszcza opiekunów chorych na CLL, jak sprawowanie opieki nad pacjentem wpływa na ich życie osobiste. W większości przypadków opiekunowie wskazywali na całkowitą rezygnację z wyjazdów wypoczynkowych (56%), jak również rezygnację z dodatkowych inwestycji (54%). Ze względu na chorobę pacjenta nierzadko odkładają w czasie możliwość awansu w pracy (35%) oraz swoją dalszą edukację (24%). Dla niemal 22% opieka nad pacjentem przyczyniła się również pośrednio do zmian w życiu uczuciowym. Zaistniała w obliczu choroby reorganizacja dotychczasowego sposobu życia niesie ze sobą także zmiany dotyczące sfery zawodowej. Wyniki ankiety pokazują, że wśród opiekunów 46% badanych zmuszonych było do redukcji godzin pracy, a 55% wybierała opcję korzystania ze zwolnień w momencie, kiedy opieka nad pacjentem wymaga większego poświęcenia czasowego niż na co dzień. Opiekunowie zapytani o to, o ile musieli zredukować swoje dotychczasowe godziny pracy, odpowiadali, że średnio jest to 10-20 h tygodniowo (średnia redukcja 15 h tygodniowo) [104].

Wystąpienie choroby często wiąże się ze zmianami w statusie ekonomicznym. Wynika to przede wszystkim z dwóch aspektów - ograniczenia możliwości zarobkowania oraz zwiększenia wydatków na zdrowie, jak pokazano wyżej. Zdecydowana większość respondentów zarówno wśród pacjentów (89%), jak i opiekunów (80%) zgodnie deklaruje, że w wyniku wystąpienia choroby zwiększyły się ich wydatki. Około 3/4 z nich (81% pacjentów i 82% opiekunów) oszacowało, że średnie miesięczne wydatki wzrosły na poziomie 101-1000 zł. 18% pacjentów i 18% opiekunów oceniło, że wzrost wydatków przekracza nawet 1000 zł miesięcznie. Jak wskazują pacjenci głównym przeznaczeniem dodatkowych pieniędzy są koszty leczenia (90%), rehabilitacji (34%), wsparcia psychologicznego (20%) i dostosowania warunków mieszkaniowych (14%). Pozostałe potencjalne źródła kosztów (tj. koszty transportu/dojazdu na leczenie oraz konieczność wprowadzenia zmian w diecie czy garderobie) wskazywana była przez mniej niż 10% osób [104].

W przeglądzie systematycznym z 2021 roku, którego celem było zbadanie i przeanalizowanie artykułów dotyczących fizycznego, psychologicznego, społecznego i duchowego dobrostanu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową i ich opiekunów, wyniki przewidują, że doustne terapie celowane poprawią przeżywalność pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Mogą one jednak stanowić znaczne obciążenie finansowe. Wnioski przeglądu są takie, iż konieczne są zrównoważone strategie cenowe dla tych terapii, aby uniknąć toksyczności finansowej dla pacjentów. Co istotne, dostarczanie informacji dotyczących nawet niewielkich kosztów własnych skłania pacjentów do zmiany wyboru hipotetycznych metod leczenia, co sugeruje, że są oni wrażliwi na koszty. Badanie wskazuje także na potrzeby w zakresie jakości życia (QOL) w sferze fizycznej, psychologicznej, społecznej i duchowej. Powszechnie wiadomo, że diagnoza nowotworu przyczyniła się do znacznego obciążenia, szczególnie związanego z jakością życia, zarówno pacjenta, jak i opiekuna [105].

Przewlekła białaczka limfocytowa powoduje dokuczliwe objawy i istotnie obniża sprawność pacjentów, co często skutkuje wcześniejszym zakończeniem pracy zawodowej.

Na portalu statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dostępne są dane dotyczące świadczeń przyznanych w związku z diagnozą ICD-10 C91 – białaczka limfatyczna. W celu oszacowania obciążenia społecznego pacjentów z CLL wykorzystano odsetek, jaki przewlekła białaczka limfocytowa stanowi wśród

wszystkich białaczek limfatycznych (78%) oraz dane z portalu ZUS z ostatnich kilku lat [113, 114]. Wyniki tych obliczeń przedstawiono w poniższych tabelach.

Absencja chorobowa pacjentów z CLL

Dane wskazują, że liczba dni absencji chorobowej oraz liczba zaświadczeń lekarskich z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w ostatnich latach utrzymuje się na względnie stabilnym poziomie, z lekką tendencją spadkową. W latach 2020–2024 liczba dni absencji zmniejszyła się z 67 057 do 47 493, a liczba zaświadczeń – z 3280 do 3076. W I kwartale 2025 roku odnotowano 12 036 dni absencji i 814 zaświadczeń, co – przy utrzymaniu podobnego tempa – wskazuje na możliwość dalszego spadku w skali całego roku [113].

Można więc wnioskować, że obciążenie systemu absencją chorobową z powodu C91.1 stopniowo maleje, choć nadal pozostaje istotne. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Absencja chorobowa pacjentów ubezpieczonych w ZUS z rozpoznaniem ICD-10 C91 i C91.1 [113]

Rok	Liczba dni absencji chorobowej		Liczba zaświadczeń lekarskich	
	C.91	C91.1*	C.91	C91.1*
I kwartał 2025	15431	12036	1043	814
2024	60889	47493	3944	3076
2023	62260	48563	3793	2959
2022	63088	49209	3542	2763
2021	64879	50606	3245	2531
2020	85971	67057	4205	3280

*Obliczono, przy założeniu, iż przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) stanowi 78% wszystkich białaczek limfatycznych (C91).

Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego pacjentów z CLL

Po wykorzystaniu pełnego okresu zasiłku chorobowego, osobie ubezpieczonej, która nadal pozostaje niezdolna do pracy, przysługuje świadczenie rehabilitacyjne na okres do 12 miesięcy, pod warunkiem, że istnieje rokowanie pozwalające na odzyskanie zdolności do pracy w tym czasie.

Analiza danych dla C91.1 pokazuje, że liczba wydawanych orzeczeń, zarówno pierwszorazowych, jak i ponownych, utrzymuje się na względnie stabilnym poziomie w latach 2018–2024, z niewielką tendencją spadkową po 2020 roku. W 2024 roku odnotowano 116 pierwszorazowych i 58 ponownych orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [114]. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznai ICD-10: C91 i C91.1 [114]

Rok	Pierwszorazowe		Ponowne	
	C.91	C91.1*	C.91	C91.1*
2024	149	116	74	58
2023	150	117	79	62
2022	158	123	83	65
2021	165	129	80	62
2020	169	132	83	65
2019	143	112	62	48
2018	162	126	62	48

*Obliczono, przy założeniu, iż przewłokła białaczka limfocytowa (C91.1) stanowi 78% wszystkich białaczek limfatycznych (C91).

Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych pacjentów z CLL

Po wyczerpaniu prawa do świadczenia rehabilitacyjnego lub w sytuacji, gdy przewidywany czas odzyskania zdolności do pracy po zakończeniu okresu zasilku chorobowego przekracza 12 miesięcy, pacjent nabywa uprawnienie do renty z tytułu niezdolności do pracy – czasowej bądź stałej. Przyznanie tego świadczenia odbywa się na podstawie orzeczenia lekarza orzecznika ZUS. Orzeczenie to może mieć charakter pierwszorazowy, jeśli chory wcześniej nie korzystał z takiej formy wsparcia albo ponowny – w przypadku konieczności dalszego pobierania renty ze względu na utrzymującą się niezdolność do pracy po upływie okresu wskazanego w poprzednim orzeczeniu.

W każdym roku liczba ponownych orzeczeń jest ponad dwukrotnie wyższa niż pierwszorazowych (np. w 2024 roku – 186 wobec 81). To wskazuje, że w C91.1 częściej mamy do czynienia z koniecznością przedłużania świadczeń niż z nowymi rozpoznaniem wymagającymi przyznania renty. W latach 2018–2024 zauważalny jest spadek orzeczeń całkowitej niezdolności do pracy (z 113 w 2018 r. do 94 w 2024 r. w przypadku ponownych). Liczba orzeczeń częściowej niezdolności do pracy pozostaje stosunkowo stabilna, przy czym w 2024 r. widoczny jest spadek do 73 ponownych wobec ponad 100 w 2020 roku. Szczególnie istotne jest zmniejszenie liczby orzeczeń o niezdolności do samodzielnej egzystencji – z ponad 30 rocznie w latach 2018–2021 do zaledwie 19 w 2024 r.

Choć w ostatnich latach obserwuje się stopniowy spadek liczby orzeczeń dotyczących niezdolności do pracy w przebiegu C91.1, dane jednoznacznie wskazują, że problem nadal pozostaje istotny. W 2024 roku wydano łącznie 267 orzeczeń (81 pierwszorazowych i 186 ponownych), co oznacza, że znaczna grupa chorych wciąż wymaga długotrwałego wsparcia rentowego. Utrzymująca się przewaga orzeczeń ponownych dowodzi, że przewłokła białaczka limfocytowa nadal powoduje trwałe ograniczenia w zdolności do pracy, a tym samym generuje istotne obciążenie dla systemu ubezpieczeń społecznych [114].

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C91 i C91.1 [114]

Rok	Pierwszorazowe		Ponowne	
	C.91	C91.1*	C.91	C91.1*
Ogółem				
2024	104	81	239	186
2023	120	94	271	211
2022	101	79	291	227
2021	116	90	314	245
2020	118	92	334	261
2019	110	86	296	231
2018	105	82	316	246
Niezdolność do samodzielnej egzystencji				
2024	11	9	24	19
2023	14	11	31	24
2022	12	9	24	19
2021	14	11	46	36
2020	10	8	47	37
2019	10	8	56	44

2018	14	11	55	43
Całkowita niezdolność pracy				
2024	65	51	121	94
2023	73	57	137	107
2022	60	47	154	120
2021	76	59	159	124
2020	82	64	155	121
2019	74	58	125	98
2018	64	50	145	113
Częściowa niezdolność do pracy				
2024	28	22	94	73
2023	33	26	103	80
2022	29	23	113	88
2021	26	20	109	85
2020	26	20	132	103
2019	26	20	115	90
2018	27	21	116	90

*Obliczono, przy założeniu, iż przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) stanowi 78% wszystkich białaczek limfatycznych (C91).

Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej pacjentów z CLL

Osoby z rozpoznaną przewlekłą białaczką limfocytową mogą ubiegać się również o rentę socjalną, jeśli schorzenie skutkuje całkowitą niezdolnością do pracy.

Analiza orzeczeń o przyznaniu renty socjalnej dla chorych z rozpoznaniem C91.1 w latach 2018–2024 wskazuje na utrzymywanie się stosunkowo stabilnej liczby świadczeń w tym okresie, z niewielkimi wahaniami rocznymi. Najwyższą liczbę orzeczeń odnotowano w 2023 roku (40), a najniższą w 2021 roku (28). W 2024 roku przyznano 33 renty socjalne, co stanowi spadek w porównaniu do roku poprzedniego.

Zdecydowaną większość świadczeń uzyskują mężczyźni – w każdym roku ich liczba przewyższa liczbę świadczeń przyznanych kobietom. Udział kobiet pozostaje stosunkowo stabilny (9–16 orzeczeń rocznie).

Można zatem stwierdzić, że w ramach jednostki chorobowej C91.1 renty socjalne przyznawane są regularnie, z przewagą wśród mężczyzn, a liczba orzeczeń w ostatnich latach utrzymuje się w granicach 28–40 rocznie.

Tabela 14. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: C91 i C91.1 [114]

Rok	C.91				C91.1*			
	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2024	42	26	16	-	33	20	12	-
2023	51	30	20	1	40	23	16	1
2022	37	23	14	-	29	18	11	-
2021	36	23	13	-	28	18	10	-
2020	48	34	14	-	37	27	11	-
2019	41	26	14	1	32	20	11	1

2018	43	31	12	-	34	24	9	-
------	----	----	----	---	----	----	---	---

*Obliczono, przy założeniu, iż przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) stanowi 78% wszystkich białaczek limfocytowych (CLL).

3.2. Jakość życia

Pomimo tak istotnego postępu w terapii, CLL pozostaje jednak nadal nieuleczalnym nowotworem. Choroba ta istotnie wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjentów, znacząco obniżając jakość ich życia. Celem terapeutycznym jest wydłużenie przeżycia pacjenta i poprawa jakości jego życia [44].

Chcąc wesprzeć lekarzy hematologów w ulepszaniu komunikacji medycznej, Fundacja OnkoCafe przygotowała badanie ankietowe adresujące poszczególne trudności, z jakimi mierzą się lekarze specjaliści. Badani zapytani o to, czy diagnoza i proces leczenia przyczyniły się do pogorszenia jakości ich życia, w aż 97% przypadków odpowiedzieli twierdząco. Większość uznała tę negatywną zmianę za znaczącą (7 i więcej), a prawie co czwarty pacjent uznał, że choroba w jego życiu zmieniła wręcz wszystko [104].

Negatywnej zmianie ulega również dotychczasowy sposób funkcjonowania chorych w społeczeństwie. Wśród pacjentów, niemal 50% deklaruowało całkowitą bądź częściową rezygnację z aktywności społecznych. Najczęściej wskazywali oni na rezygnację ze spotkań ze znajomymi/rodziną (29%), a także rezygnację z realizacji swoich zainteresowań (18%) [104].

Dla części pacjentów, z badania Modern Healthcare Institute (czerwiec 2023), diagnoza stała się impulsem do walki o zdrowie i życie. Zmobilizowani, podejmowali ważne decyzje życiowe, zmieniali styl życia, a nawet miejsce zamieszkania. Jednocześnie wielu z nich podkreślało, jak silny wpływ choroba wywarła na życie rodzinne, od konieczności polegania na bliskich, przez poczucie zaniedbania dzieci czy partnerów, aż po zacieśnienie więzi z najbliższymi. Niestety, nie wszyscy spotkali się ze zrozumieniem ze strony otoczenia, wycofaniem się i obawami przed kontaktem, przez co straciło część kontaktów społecznych, doświadczyło sytuacji, w której niektórzy znajomi wycofali się z kontaktów, a oni ze swojej strony również musieli ograniczyć aktywność społeczną, obawiając się zakażeń. Pojawiło się także kilka głosów o załamaniu nerwowym, nerwicy czy rozpacz [67].

Wielu uczestników badania wskazywało na brak empatii i indywidualnego podejścia ze strony personelu medycznego. Czuli się traktowani rutynowo, bez zaangażowania i zrozumienia. Zwracali uwagę na niedostateczną komunikację po stronie personelu medycznego, brak wyczerpujących informacji oraz trudności w zrozumieniu specjalistycznej terminologii. Jak sami mówili: „Nie umiemy czytać lekarzom w myślach”. W codziennym doświadczeniu wielu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową dostrzega niski poziom empatii, serdeczności i zrozumienia ze strony personelu medycznego, co może wpływać na ich poczucie bezpieczeństwa i komfortu w procesie leczenia. [67].

Wydaje się, że w jakości opieki medycznej nad pacjentami występują ogromne różnice, w zależności od placówki medycznej, do której trafia. Niektórzy z nich deklarują, że czują się dobrze leczeni i znajdują się pod dobrą opieką, są zadowoleni i dobrze oceniają lekarzy oraz szpitale. Inni natomiast zwracają uwagę na różne trudności związane z opieką medyczną. Wśród najczęściej wskazywanych obszarów do poprawy pojawiały się kwestie takie jak długi czas oczekiwania na wizyty i badania, ograniczony kontakt z lekarzem oraz poczucie braku wystarczającego wsparcia informacyjnego dotyczącego choroby i procesu leczenia. Część pacjentów wyrażała rozczarowanie związane z kolejkami na oddziałach szpitalnych, warunkami lokalowymi oraz długim czasem oczekiwania na konsultacje lekarskie, a także wskazywała na trudności wynikające z braku lekarza prowadzącego w szpitalu. Niektórzy pacjenci ze względu na ograniczoną dostępność świadczeń, decydują się na prywatne wizyty, samodzielnie organizują badania diagnostyczne i szukają sposobów na przyspieszenie procesu leczenia. Dodatkowym wyzwaniem, dla pacjentów które zostało podkreślone w badaniu, jest

konieczność odbywania wizyt w różnych placówkach – np. radioterapia w jednym ośrodku, chemioterapia w innym – co wpływa na komfort i spójność opieki [67].

Niemal wszyscy pacjenci zwracają uwagę, że największą trudnością są kolejki, czyli przede wszystkim długie oczekiwanie na wizyty u hematologów. Czekają także na badania diagnostyczne (tomografię komputerową, biopsję), na ich wyniki, na przyjęcie do szpitala, na rozpoczęcie leczenia. Drugim ogromnym problemem jest brak koordynacji opieki i brak kierowania, co mają robić. Wiele osób podkreśla, że po prostu otrzymali informację, że mają sobie poszukać lekarza, placówki czy wybrać sposób leczenia i zostali w tym osamotnieni, bez wsparcia z poczuciem braku odpowiedniej wiedzy [67].

Ze względu na charakter przewlekłej białaczki limfocytowej, osoby nią dotknięte często potrzebują wsparcia psychicznego i emocjonalnego. Dla pacjenta bardzo ważne jest wsparcie mentalne, otoczenie opieką psychologiczną nie tylko jego, ale również jego rodziny. Osoby zmagające się z tą chorobą często doświadczają problemów natury psychicznej, takich jak lęk, depresja, zaburzenia snu czy trudności w relacjach społecznych. Dodatkowo pojawiają się objawy somatyczne, w tym nudności, wymioty, brak apetytu oraz dolegliwości bólowe. Wiele pacjentów skarży się również na przewlekłe zmęczenie, które uniemożliwia im normalne, codzienne aktywności. Na pogorszenie jakości życia w przebiegu CLL wpływają także takie czynniki jak podeszły wiek, choroby współistniejące oraz stosowane metody leczenia [44, 67].

Wprowadzenie terapii celowanych, takich jak inhibitory BTK, znacząco poprawiło wyniki leczenia pacjentów z nawrotową i oporną CLL. Terapie te charakteryzują się wyższą skutecznością, lepszą tolerancją oraz możliwością leczenia w warunkach ambulatoryjnych, co przekłada się na poprawę jakości życia [49].

W wywiadzie dotyczącym przewlekłej białaczki limfocytowej: dowody ze świata rzeczywistego i dotyczące jakości życia w przypadku BTK, lekarze podkreślali, że W dużej mierze w przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL) i prawdopodobnie w nowotworach w ogóle, PRO są stosunkowo nowe. Prawdopodobnie nie są stosowane tak często, jak powinny. PBL nadaje się do oceny wyników zgłaszanych przez pacjentów z następującego powodu: nie leczymy pacjentów bezobjawowych. Obserwujemy i czekamy. Z definicji pacjenci, u których rozpoczynamy leczenie, mają objawy. Znajdują się w idealnej sytuacji, w której można łatwo zmierzyć poprawę ich objawów [106].

W ramach wywiadu dotyczącego przewlekłej białaczki limfocytowej, ze szczególnym uwzględnieniem danych ze świata rzeczywistego oraz jakości życia w kontekście terapii inhibitorem BTK, lekarze zwrócili uwagę na stosunkowo nowy charakter stosowania wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO) w tej dziedzinie. Podkreślono, że narzędzia PRO nie są wykorzystywane tak często, jak bytoby to wskazane. CLL stanowi szczególnie odpowiedni obszar do ich zastosowania, ponieważ leczenie rozpoczyna się wyłącznie u pacjentów objawowych. W związku z tym osoby kwalifikujące się do terapii znajdują się w sytuacji, która umożliwia skuteczne monitorowanie poprawy stanu klinicznego poprzez ocenę zmian w objawach [106].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Przewlekła białaczka limfocytowa to choroba, która w większości przypadków pozostaje nieuleczalna. Głównym celem leczenia, podobnie jak w przypadku innych nowotworów układu chłonnego o powolnym przebiegu, jest zahamowanie postępu choroby, wydłużenie życia pacjenta oraz poprawa jego jakości [49].

Podstawowym wskazaniem do terapii niezmiennie pozostaje stopień zaawansowania choroby oceniany według skali Rala lub Bineta a wybór odpowiedniego leczenia wymaga oceny stanu klinicznego pacjenta z uwzględnieniem chorób współistniejących [49].

Dzięki nowoczesnym terapiom celowanym, takim jak inhibitory receptora limfocyty B (BCR), do których należą inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) i inhibitory BCL2, możliwe jest skuteczniejsze kontrolowanie przebiegu choroby i ograniczenie jej objawów [49].

Pacjenci z nowo rozpoznaną CLL we wczesnych stadiach (Rai 0 i Binet A), bez cech progresji choroby, wymagają jedynie obserwacji (z monitorowaniem stanu choroby co 3 - 12 miesięcy), podczas gdy wskazaniem do rozpoczęcia terapii jest stwierdzenie choroby aktywnej [49].

Pacjenci w pośrednim stadium zaawansowania (stadium I i II wg Rala lub B wg Bineta) wymagają ścisłego monitorowania określonych parametrów białaczki co 3 - 9 miesięcy oraz rozpoczęcia leczenia w przypadku cech jej aktywności i/lub progresji [49].

Chorzy na CLL w zaawansowanym okresie choroby (stadium III i/lub IV wg Rala lub C wg Bineta) wymagają zastosowania leczenia przeciwbiałaczkowego. Jeśli cytopenia jest spowodowana jedynie obecnością autoprzeciwciał, wskazane jest leczenie immunosupresyjne (glikokortykosteroidy jako terapia pierwszego wyboru). Leczenie przeciwbiałaczkowe należy wdrożyć, gdy leczenie immunosupresyjne okaże się nieskuteczne [49].

Terapie przeciwbiałaczkowe stosowane u chorych na CLL

- Inhibitory przekazywania sygnału przez receptor limfocyty B:
 - kowalentne inhibitory BTK: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib,
 - inhibitory izoformy PI3Kδ: idelalizyb, umbralizyb,
- Antagoniści BCL2:
 - wenetoklaks,
- Chemioterapia:
 - chlorambucyl, fludarabina, bendamustyna,
- Immunochemioterapia:
 - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT),
- Terapia CAR-T - leczenie z wykorzystaniem limfocytów T z ekspresją chimerycznych receptorów antygenowych (CART, *chimeric antigen receptor-T cells*) [49].

Leczenie pierwszej linii

Obecnie dostępne w Polsce opcje leczenia chorych na CLL w pierwszej linii obejmują trzy strategie:

- terapie celowane stosowane w sposób ciągły: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib,
- schematy skojarzone bez chemioterapii, leczenie ograniczone w czasie: wenetoklaks z obinutuzumabem i ibrutynib z wenetoklaksem,
- ograniczona w czasie immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty - CD20 [49].

Leczenie nawrotowej/opornej CLL

Wskazania do leczenia w drugiej i kolejnych liniach terapii CLL są takie same jak w przypadku leczenia pierwszej linii. Podobnie jak przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia, u chorych z nawrotem, niekorzystne rokowniczo cechy biologiczne, tj. aktywność LDH, stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny, aberracje chromosomowe, niezmutowany status genów IGVH, mutacja TP53, nie stanowią same w sobie wskazania do wdrożenia leczenia, jeśli chory nie spełnia kryteriów świadczących o progresji CLL [49].

W sytuacji zakończenia leczenia inhibitorem BTK, nie ma konieczności natychmiastowego wdrażania kolejnej terapii, jeśli choroba pozostaje w remisji, jednak w przypadku szybkiej progresji choroby podczas terapii celowanej, zaleca się jak najszybsze rozpoczęcie alternatywnego leczenia [49].

Wybór terapii w przypadku drugiej i kolejnych linii leczenia zależy od czasu trwania remisji, rodzaju i tolerancji wcześniejszej terapii, obecności del17p i/lub mutacji TP53, stanu ogólnego pacjenta, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz dostępności leków. Zgodnie z aktualnymi międzynarodowymi rekomendacjami klinicznymi dotyczącymi CLL/SLL, optymalna i preferowana strategią leczenia nawrotowej i/lub opornej CLL są nowe terapie celowane – w szczególności inhibitory BCR oraz BCL2 [49].

Według rekomendacji diagnostycznych i terapeutycznych dla przewlekłej białaczki limfocytowej z 2025 roku, u chorych opornych/nawrotowych rekomenduje się następujące opcje leczenia:

- wenetoklaks + rytuksymab (24 cykle),
- wenetoklaks w monoterapii (jako leczenie ciągłe),
- inhibitory BTK (jako leczenie ciągłe),
- idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem [49].

4.1. Inhibitor kinazy Brutona (BTK)

Kinazy tyrozynowe to typ kinaz białkowych – enzymów, które uczestniczą w procesie fosforylacji białka (przyłączenia grupy fosforanowej do danej cząsteczki białka). Taka modyfikacja chemiczna zmienia strukturę przestrzenną (konformację - układ atomów w cząsteczce) białka, co wpływa na jego aktywność biologiczną lub zdolność do oddziaływania z innymi białkami [64].

Kinazy tyrozynowe pośredniczą w regulacji większości dróg przenoszenia sygnału zewnątrzkomórkowego oraz regulują wiele istotnych procesów komórkowych, takich jak wzrost, różnicowanie, cykl komórkowy czy komunikacja wewnątrzkomórkowa. Ze względu na ich kluczową rolę w procesie przenoszenia sygnałów prawidłowe działanie kinaz tyrozynowych jest niezbędne dla utrzymania równowagi w organizmie. W wyniku mutacji genów kodujących kinazy, może dojść do nadmiernej aktywacji tych enzymów a to prowadzi do niekontrolowanego wzrostu i namnażania się komórek, zwiększenia angiogenezy (tworzenia naczyń krwionośnych w obrębie guza) oraz wystąpienia przerzutów nowotworu [64].

Leki będące inhibitorami kinaz tyrozynowych mają za zadanie blokować aktywność tych enzymów [64].

Kinaza tyrozynowa Brutona (BTK) jest kluczowym składnikiem szlaku sygnałowego receptora komórek B (BCR), jej hamowanie prowadzi do zakłócenia przekazywania sygnałów niezbędnych do przeżycia i proliferacji komórek nowotworowych, co stanowi podstawę działania leków celowanych w terapii CLL [63].

Obecnie w Europie i USA zatwierdzone są cztery inhibitory BTK do leczenia chorych na CLL [49]:

- Imbruvica (ibrutynib) – inhibitor pierwszej generacji,
- Calquence (akalabrutynib) – inhibitor drugiej generacji,
- Brukinsa (zanubrutynib) – inhibitor drugiej generacji, Jaypirca (pirtobrutynib) – inhibitor trzeciej generacji [10, 12].

Wskazania rejestracyjne dla inhibitorów BTK obejmują zarówno leczenie pierwszej linii, jak i leczenie opornej lub nawrotowej CLL [49].

Inhibitory enzymów BTK można podzielić na [66]:

- kowalencyjne i niekowalencyjne oraz
- pierwszej, drugiej i trzeciej generacji.

Termin „BTK drugiej generacji” obejmuje wiele leków, które mają jeden wspólny czynnik: wyższą swoistość wobec BTK przy zmniejszonym hamowaniu kinaz poza miejscem docelowym niż ibrutynib (pierwszy BTK). Do tej klasy leków należą akalabrutynib, zanubrutynib, tirabrutynib i orelabrutynib.

Inhibitory BTK pierwszej i drugiej generacji należą do grupy inhibitorów kowalencyjnych, ponieważ tworzą trwałe wiązania kowalencyjne z resztą cysteiny (C481) w miejscu aktywnym kinazy BTK. Wadą tego mechanizmu jest podatność na mutacje w tym miejscu, które mogą prowadzić do rozwoju oporności nowotworowych komórek B na te konkretne terapie. **Badania wykazały, że nawet u 80% pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których nastąpił nawrót choroby po terapii ibrutynibem, występuje mutacja C481.** Co istotne, mechanizmy oporności związane z tą mutacją nie są charakterystyczne wyłącznie dla ibrutynibu – zaobserwowano je również u pacjentów leczonych inhibitorami drugiej generacji, takimi jak akalabrutynib czy zanubrutynib [65].

W odpowiedzi na tę oporność opracowano pierwszy niekowalencyjny inhibitor BTK, który ma na celu przewyższenie oporności zależnej od mutacji C481 – pirtobrutynib [65].

Pirtobrutynib to pierwszy w swojej klasie niekowalencyjny inhibitor BTK, który uzyskał przyspieszoną zgodę FDA w grudniu 2023 roku dla dorosłych pacjentów z CLL/SLL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym inhibitor BTK oraz inhibitor BCL-2 [10]. 30 października 2023 roku EMA wydała warunkowe pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu [9], a w lutym 2025 roku wydała pozytywną opinię dotyczącą rozszerzenia wskazań dla pirtobrutynibu (Jaypirca) o leczenie pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK [12].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące rejestracji, a także różnice w mechanizmie działania i selektywności kowalencyjnych i niekowalencyjnych inhibitorów BTK [63, 65, 66].

Jaypirca (pirotobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową i leczonych wcześniej inhibitorem BTK – Analiza problemu decyzyjnego

Tabela 15. Inhibitory BTK – różnice [64, 66, 67]

BTK I	Inhibitor (Intravenoza)	Alakabrutynib (Cytanase)	Zanubrutynib (Brukinsa)	Pirotobrutynib (Jaypirca)
Generacja	I	II	II	III
Względnie z BTK	Nieodwracalne na C481	Nieodwracalne na C481	Nieodwracalne na C481	Odwracalne
Inhibitor BTK	Kowalencyjny	Kowalencyjny	Kowalencyjny	Niekowalencyjny
Okres półtrwania	Krótki	Krótki	Krótki	Długi (20 godzin)
Specyficzność wobec białek tyrozynowej	Niska	Wysoka / selektywny	Wysoka / selektywny	Bardzo wysoka
Toksyczność	Na więcej działań niepożądanych spośród podawanych leków. Mniej selektywny – działa również na inne kinazy, co zwiększa ryzyko działań „off-target”.	Zmniejszona	Zmniejszona	Zmniejszona
Przybliżone powinowactwo względnie inhibitorów BTK do różnych mutacji BTK	Typ dziać (Wild type): Normalne A428D: Brak M437R: Normalne T474I: Normalne L528W: Brak C481S: Obniżone	Typ dziać (Wild type): Normalne A428D: Brak M437R: Obniżone T474I: Obniżone L528W: Obniżone C481S: Obniżone	Typ dziać (Wild type): Normalne A428D: Brak M437R: Normalne T474I: Obniżone L528W: Obniżone C481S: Obniżone	Typ dziać (Wild type): Normalne A428D: Brak M437R: Obniżone T474I: Obniżone L528W: Brak C481: Normalne
Wybrane zdarzenia niepożądane o szczególnie znaczącym dla inhibitorów BTK	Bóles stawów/mięśni: 11% Krwawienie: 23% Nadciśnienie tętnicze: do 19% Częstość występowania migotania przedsionków: 11% w przypadku MCL	Bóles stawów/mięśni: do 29% Krwawienie: 22% Nadciśnienie tętnicze: do 5% Częstość występowania migotania przedsionków: Brak w przypadku MCL (8% w przypadku innych dysfunkcji serca)	Bóles stawów/mięśni: do 14% Krwawienie: 50% Nadciśnienie: 12% Częstość występowania migotania przedsionków: 2% w przypadku MCL	Bóles stawów/mięśni: do 11% Krwawienie: 8% Nadciśnienie tętnicze: 7% Częstość występowania migotania przedsionków: 2% w różnych nowotworach hematologicznych, w tym MCL
FDA	2013 • Dorodzi pacjenci z CLL/SLL (monoterapia lub w skojarzeniu z rytukymabem,	2017 • Dorodzi pacjenci z CLL/SLL (monoterapia) • Dorodzi pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL/SLL	2019 • Dorodzi pacjenci z CLL/SLL (monoterapia)	2023 • Dorodzi pacjenci z CLL/SLL, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze linie

	obinituzumabem lub schematem BR)	(w skojarzeniu z obinituzumabem)		leczenia, w tym inhibitor BTK (BTK) i inhibitor BCL2 (BCL2) (monoterapia)
EMA	• Dorosli pacjenci z CLL/SLL z delecją 17p (monoterapia lub w skojarzeniu z rytuksymabem, obinituzumabem lub schematem BR)	2020 Doradzi pacjentów z wcześniejszą monoterapią lub w skojarzeniu z obinituzumabem) • Doradzi pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie (monoterapią)	2021 • Doradzi pacjentów z CLL (monoterapią)	2025 • Doradzi pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK
	2014 • Doradzi pacjentów z wcześniejszą monoterapią lub w skojarzeniu z rytuksymabem, obinituzumabem lub wenaetokiksem) • Doradzi pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie (monoterapią lub w skojarzeniu ze schematem BR)	W dowolnej linii leczenia	W dowolnej linii leczenia	W drugiej i kolejnej linii leczenia

4.2. Przegląd wytycznych klinicznych

Analizę obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego dotyczących leczenia nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) wykonano w oparciu o najbardziej aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe.

W tym celu przeszukano i przeanalizowano poniższe bazy informacji medycznej oraz strony internetowe towarzystw naukowych i organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie:

- Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Polish Adult Leukemia Group-CLL (PTHIT i PALG-CLL), <https://journals.wlamedica.pl/>,
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, <https://www.nccn.org/>,
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, <https://www.esmo.org/>,
- *Oncopedia*, <https://www.onkopedia.com/> – platforma edukacyjna i źródło wytycznych medycznych, stworzona przez towarzystwa naukowe z krajów niemieckojęzycznych, takich jak:
 - *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)* – Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej,
 - *Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (ÖeGHO)* – Austriackie Towarzystwo Hematologii i Onkologii,
 - *Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie/Société Suisse d'Hématologie (SGH/SSH)* – Szwajcarskie Towarzystwo Hematologii,
 - *Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO)* – Szwajcarskie Towarzystwo Onkologii Medycznej.

Mając na uwadze datę rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (EMA: luty 2025, FDA: grudzień 2023), do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych w zakresie zalecanych metod leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, nawrotowej lub opornej na leczenie, opublikowanych w latach 2023–2025 (z wyłączeniem nieaktualnych wersji zastąpionych przez wersję zaktualizowaną dokumentu).

4.3. Polskie wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dokument, w którym przedstawiono wytyczne dotyczące polskiej praktyki klinicznej w zakresie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej:

- **PTHIT i PALG-CLL 2025: Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2025 roku** — Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL [49].

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych polskich wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2025 roku — Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL [49]

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
PTHIT i PALG-CLL 2025 (Polska)	Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2025 roku: Decyzja terapeutyczna w przypadku leczenia nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej zależy od: rodzaju wcześniejszego leczenia, czasu trwania remisji, obecności

	del17p/mutacji TP53, stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz dostępności leków. Opcje terapeutyczne Zgodnie z aktualną <u>dostępnością leków</u> w Polsce, u chorych opomych/nawrotowych powinno się zastosować jedną z trzech opcji leczenia: • wenetoklaks + rytuksymab (24 cykle), • wenetoklaks w monoterapii (jako leczenie ciągłe), • inhibitory BTK (jako leczenie ciągłe), • idelalizyb + rytuksymab, • immunochemioterapia (wybór lekarza, jedynie u chorych bez delecji del17p i/lub mutacji TP53). Nawrót/oporność po pierwszej linii leczenia Istotną przesłanką przy wyborze strategii leczenia drugiej i kolejnych linii jest profil bezpieczeństwa leków oraz choroby współistniejące pacjenta: • u chorych z istotnymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi preferowaną opcją pierwszego wyboru powinien być inhibitor BCL2, • u chorych, którzy wykazywali skłonność do neutropenii podczas poprzednich linii leczenia, zaleca się inhibitory BTK. W przypadku konieczności wdrożenia kolejnej terapii po zastosowaniu inhibitora BTK, zgodnie z schematem postępowania zalecane jest zastosowanie terapii opartych na wenetoklaksie (wenetoklaks + rytuksymab, wenetoklaks). W szczególnych sytuacjach klinicznych można rozważyć użycie innego leku z tej samej grupy (np. w przypadku przerwania leczenia z powodu nietolerancji leku). Należy jednak pamiętać, że skuteczność kolejnego inhibitora BTK może być ograniczona u pacjentów, u których wystąpiła oporność na wcześniej stosowany lek (Rysunek 6). Rzadziej stosowaną w praktyce Polskiej alternatywą jest terapia idelalizybem w połączeniu z rytuksymabem (leczenie ciągłe) lub ponowne zastosowanie immunochemioterapii u chorych bez del17p i/lub mutacji TP53, szczególnie w sytuacji, gdy inne opcje leczenia są niedostępne lub zostały wyczerpane. Pacjent z podwójnie oporną CLL W sytuacji wcześniejszego leczenia inhibitorem BCR oraz antagonistami BCL2, szczególnie gdy wystąpiła oporność na obie klasy leków, dalsze postępowanie terapeutyczne może stanowić poważne wyzwanie kliniczne. Pacjent z podwójnie oporną CLL (ang. double refractory CLL) powinien spełniać wszystkie poniższe kryteria: 1. przebyte leczenie zarówno inhibitorem BTK1, jak i wenetoklaksem – niezależnie od linii terapii, 2. progresja w trakcie stosowania BTK1, 3. progresja w trakcie terapii wenetoklaksem, lub w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia wenetoklaksem lub oporność na ponowne leczenie schematem opartym na wenetoklaksie. Pacjenci spełniający powyższe warunki należą do grupy „podwójnie opomych”, stanowiącej podzbiór chorych „podwójnie eksponowanych” (ang. double exposed) na obie klasy leków, i charakteryzują się niekorzystnym rokowaniem. W miarę możliwości należy kwalifikować tych chorych do badań klinicznych; w warunkach polskich można np. wnioskować o pirtobrutynib w ramach RDTL a u chorych, którzy odpowiedzą na leczenie można rozważyć kwalifikację do allo-HSCT. Poziom dowodów i siła rekomendacji: Proponowane w pracy wytyczne opracowano na podstawie wyników badań klinicznych o różnej sile dowodu oraz własnych doświadczeń klinicznych autorów.
--	---

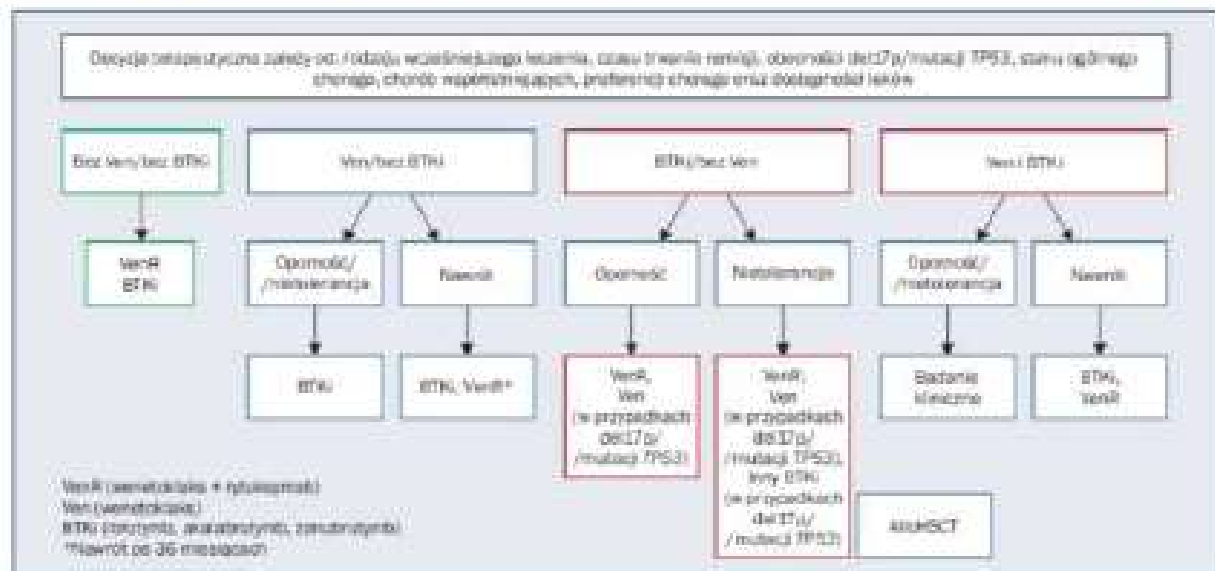
Aktualne wytyczne PTHIT i PALG-CLL 2025 roku [49] zalecają u chorych na nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, by w przypadku drugiej i kolejnych linii leczenia, decyzja terapeutyczna zależy od czasu trwania remisji, rodzaju i tolerancji wcześniejszej terapii, obecności del17p i/lub mutacji TP53, stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz dostępności leków.

Optymalną metodą leczenia chorych na nawrotową lub oporną PBL są nowe terapie celowane - inhibitory BCR oraz BCL2 [49].

Polskie zalecenia PTHiT i PALG-CLL 2025 roku spośród dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu kolejnych linii rekomendują zastosowanie inhibitorów BTK lub antagonisty BCL2 (w połączeniu z rytuksymabem albo w monoterapii) [49].

Aktualne zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową PBL przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 6).

Rysunek 6. Leczenie nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej (pol. skrót: RR PBL, ang. relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia, ang. skrót: RR CLL) w zależności od wcześniejszej terapii [49]



*AloHSCT (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) - allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wytyczne PTHiT i PALG-CLL 2025 wspominają pirtobrutynib, nowy inhibitor BTK, który wiąże się z BTK w sposób odwracalny i niekowalencyjny jako opcję terapeutyczną możliwą do zastosowania w ramach RDTL [49].

4.4. Wybrane zagraniczne wytyczne kliniczne

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono łącznie 3 dokumenty, stanowiące wytyczne praktyki klinicznej z ostatnich trzech lat (2023-2025), które przedstawiają zagraniczne zalecenia terapeutyczne dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL):

- amerykańskie wytyczne NCCN 2025 (wersja 3.2025) [41],
- europejskie ESMO 2024 (eUpdate wytycznych z 2022 roku) [50],
- oraz niemiecko-austriacko-szwajcarskie wytyczne: Onkopedia: DGHO-OeGHO-SGH/SSH-SGMO z roku 2024 [51].

W poniższej tabeli zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące terapii przewlekłej białaczki limfocytowej, nawrotowej lub oporną na leczenie. Algorytm postępowania w nawrotowej lub opornej CLL przedstawiono w załączniku 13.3.

Tabela 17. Wybrane zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia CLL, nawrotowej/opornej

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 wersja 3.2025 (USA)	<u>Przewlekła białaczka limfocytowa – terapie zalecane w drugiej i kolejnych liniach terapii</u> - Pirtobrutynib jest opcją z wyboru u chorych z nawrotową/oporną na leczenie postacią choroby po wcześniejszym leczeniu kowalencyjnymi inhibitorami BTK oraz schematami opartymi na wenetoklakcie, bez względu na status del17p/mutacji TP53 (Kategoria: 2A). - Ponadto, leczenie pirtobrutynibem można rozważyć jako leczenie II lub kolejnej linii, w przypadku stwierdzenia oporności/nietolerancji leczenia kowalencyjnymi BTK, bez względu na status del17p/mutacji TP53 (Kategoria: 2A). Poziom dowodów i siła rekomendacji:
ESMO 2024 (Europa)	<u>Tymczasowa aktualizacja wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej w zakresie nowych terapii celowanych w pierwszą linię i w nawrocie przewlekłej białaczki limfocytowej</u> - W przypadku nawrotu choroby po immunochemioterapii (CIT), inhibitory BTK lub kombinacja wenetoklaksu z rytuksymabem powinny być rozważane równorzędnie, w zależności od chorób współistniejących, równoległe przyjmowanych leków, dostępności i preferencji. - Pacjenci z nawrotem po CIT lub późnym nawrotem (≥ 36 miesięcy) po terapii opartej na wenetoklakcie (wenetoklaks + obinutuzumab lub ibrutynib + wenetoklaks), bez mutacji TP53 lub delecji 17p, powinni być leczeni jedną z następujących opcji, zależnie od wcześniejszej terapii: - Wenetoklaks + rytuksymab przez 24 miesiące [I, A], - Akalabrutynib lub zanubrutynib jako terapia ciągła [I, A], - Ibrutynib jako terapia ciągła (akalabrutynib i zanubrutynib są preferowane względem ibrutynibu) [I, B], - Ibrutynib + wenetoklaks [III, B; terapia niezarejestrowana przez EMA i FDA we wskazaniu: choroba nawrotowa]. - W przypadku wczesnego nawrotu (< 36 miesięcy) po terapii wenetoklaksem: - Akalabrutynib, zanubrutynib lub ibrutynib (BTK) są preferowane względem wenetoklaksu + przeciwciała anti-CD20 [II, B], - Wenetoklaks + rytuksymab [II, B], - Ibrutynib + wenetoklaks [III, B; niezarejestrowane we wskazaniu: choroba nawrotowa]. - W przypadku progresji podczas leczenia BTK, zaleca się zmianę terapii na wenetoklaks + rytuksymab [III, A], choć wcześniejsza ekspozycja na BTK może wiązać się z nieco gorszymi wynikami niż u pacjentów BTK-naïve. - W przypadku nawrotu po wcześniejszym leczeniu BTK, przerwany z powodu działań niepożądanych, można rozważyć zmianę na inny BTK lub ponowne włączenie leczenia [III, B]. - U pacjentów z szybkim <u>nawrotem po wcześniejszym leczeniu BTK</u>, u lub u których występuje oporność zarówno na BTK, jak i BCL2, należy rozważyć leczenie inhibitorem kinazy fosfoinozytydu 3 (PI3Kδ) idelalizybem w połączeniu z rytuksymabem [III, B] lub leczenie niekowalencyjnym BTK (np. pirtobrutynib), jeśli jest dostępny [III, A]. Pirtobrutynib, niekowalencyjny inhibitor BTK, został zatwierdzony w USA na podstawie danych z badania fazy II u pacjentów podwójnie opornych, wykazując korzystny profil skuteczności i tolerancji [III, B]. - Pacjenci z mutacją TP53 lub delecją 17p: - Akalabrutynib, zanubrutynib lub ibrutynib [I, A] - Wenetoklaks + rytuksymab [I, A] - Wenetoklaks w monoterapii [III, B] - Idelalizyb + rytuksymab [III, B] - Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych u pacjentów w dobrej kondycji ogólnej [IV, B]

	- Autoimmunologiczne cytopenie - leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów. W przypadku braku odpowiedzi lub nawrotu - rozważyć terapię przeciwciałem anti-CD20 z lub bez terapii celowanej [IV, B]. - Pomiar MRD (minimalnej choroby resztkowej) nie jest obecnie rutynowo zalecany do podejmowania decyzji klinicznych, z wyjątkiem sytuacji po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych [IV, C]. Jednak dane z badań klinicznych sugerują, że w przyszłości MRD może służyć do określania czasu trwania terapii celowanej [II, C]. Poziom dowodów naukowych: I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności III - Prospektywne badania kohortowe IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej. Sila rekomendacji: A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Opólnie zalecane. C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapie opcjonalna. D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Opólnie nie zalecane. E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.
Onkopedia 2024 (niemiecko-austriacko-szwajcarskie)	Wybór leczenia w drugiej i kolejnej linii leczenia zależy od: - wieku, opólnego stanu pacjenta i chorób współistniejących, - wcześniej stosowanych terapii, - czasu trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, - profilu molekularnego choroby (np. mutacja TP53, delecja 17p). Po leczeniu inhibitorami BTK lub BCL2 mogą wystąpić specyficzne mutacje oporności (np. w BTK, PLCγ2 lub BCL2), których obecność sprawia, że ponowne zastosowanie danej terapii staje się niezasadne. U pacjentów, którzy otrzymali terapię pierwszego rzutu, w przypadku nawrotu choroby, nawet przy długim okresie remisji wynoszącym ponad 24 miesiące, nie zaleca się powtórzonego zastosowania chemioterapii. Jest to podyktowane udowodnioną korzyścią w zakresie przeżycia oraz ryzykiem wystąpienia nowotworów wtórnych. Zamiast tego preferuje się terapię nowymi substancjami. Algorytm postępowania przedstawiono na rysunku w załączniku. Pacjenci bez mutacji TP53/delecji 17p Jeśli odpowiedź na wcześniejsze leczenie trwała ponad 24 miesiące, można rozważyć: - powtórzenie wcześniejszej terapii, jeśli była dobrze tolerowana, - lub zmianę klasy leków (np. z inhibitora BTK na inhibitor BCL2 lub odwrotnie). Jeśli odpowiedź trwała krócej niż 24 miesiące, zaleca się zmianę klasy leków: - np. z ibrutynibu (BTK) na wenetoklaks (BCL2) + rytuksymab. Pacjenci z mutacją TP53 lub delecją 17p U pacjentów, u których stwierdzono oporność na bieżącą terapię lub tacy, u których czas trwania remisji jest krótszy niż 3 lata, a także u pacjentów z nawrotem choroby z potwierdzoną delecją 17p13 lub mutacją TP53, u których stwierdzono niekorzystne rokowanie zaleca się następujące opcje terapeutyczne: - inhibitory BTK (np. ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib), - inhibitor BCL2 (wenetoklaks plus rytuksymab), - inhibitor PI3Kδ (idelalizyb plus rytuksymab).

	Rekomendacje terapeutyczne dla nawrotu choroby w dużej mierze zależą od uprzednio zastosowanej terapii: Po wcześniejszym leczeniu Wenetoklaksem/Obinutuzumabem oraz Ibrutynibem plus Wenetoklaksem (I+V) możliwa jest ponowna terapia Wenetoklaksem (plus Rytuksymab) lub zmiana terapii na inhibitor BTK. Po niepowodzeniu terapii inhibitorem BTK, można zastosować terapię Wenetoklaksem (+/- Rytuksymab). W przypadku nietolerancji możliwa jest ewentualna zmiana na inny inhibitor BTK. W przypadku stosowania inhibitorów BTK, inhibitory BTK drugiej generacji (Akalabrutynib, Zanubrutynib) są preferowane ze względu na korzystniejszy profil działań niepożądanych i częściowo lepszą skuteczność (Zanubrutynib), natomiast Ibrutynib pozostaje dostępny jako terapia alternatywna/ratunkowa. <u>Progresja lub wczesny nawrót (poniżej 3 lat)</u> W przypadku progresji klinicznej po zastosowaniu inhibitorów BTK i inhibitorów BCL2 zasadna jest terapia niekwalencyjnym inhibitorem BTK - pirtobrutynibem. Uwagi dodatkowe Chemioterapia (np. FCR, BR) ma ograniczone zastosowanie w drugiej linii i jest zarezerwowana dla wybranych przypadków. Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD) może być pomocne, ale nie jest jeszcze standardem w decyzjach terapeutycznych. Poziom dowodów i siła rekomendacji: przegląd literatury, wytyczne kliniczne, doświadczenia kliniczne i wiedza ekspertów.
--	---

4.5. Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia [4] z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10 (: C91.1) są:

- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL):
 - bleomycyna,
 - chlorambucyl,
 - cisplatyna,
 - kładrybina,
 - cyklofosfamid,
 - cytarabina,
 - dakarbazyna,
 - dokсорubicyna,
 - epirubicyna,
 - etopozyd,
 - fludarabina,
 - ifosfamid,
 - merkaptopuryna,
 - metotreksat,
 - pegaspargasan,
 - rytuksymab,
 - tioguanina,
 - winkrystyna,
 - bendamustyna w przypadku:
 - przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę,
 - przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny,
- w ramach programu lekowego B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (wydawane bezpłatnie) obecnie refundowane są w 2. lub kolejnych liniach leczenia:
 - pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53):

- wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem,
 - ibrutynib w monoterapii,
 - akalabrutynib w monoterapii,
 - wenetoklaks w monoterapii,
 - zanubrutynib w monoterapii
- o pacjentom bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53):
- wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem,
 - ibrutynib w monoterapii,
 - akalabrutynib w monoterapii,
 - zanubrutynib w monoterapii.

Program ten powstał w wyniku konsolidacji wcześniej funkcjonujących programów:

- 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: C91.1).

W ramach programu lekowego chorym na przewlekłą białaczkę limfocytową udostępnia się terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

Wprowadzone zmiany znacząco zwiększają dostęp pacjentów z CLL do nowoczesnych terapii, co z dużym prawdopodobieństwem przeloży się na poprawę wyników leczenia. Modyfikacje w programie lekowym przynoszą również korzyści dla systemu ochrony zdrowia, a w dłuższej perspektywie mogą przyczynić się do ograniczenia liczby hospitalizacji oraz generować oszczędności dla płatnika publicznego.

Pozostałe zalecane przez wytyczne **PTHIT** i **PALG-CLL 2025** leki w terapii nawrotowej i opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej stosowane w sytuacji wyczerpania się opcji terapeutycznych finansowanych w ramach Programu Lekowego B.79, tj. idelalizyb finansowany jest [w połączeniu z rytuksymabem] decyzją Prezesa AOTMIT z roku 2020 we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD 10: 91.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [78], podczas gdy sam rytuksymab oraz immunochemioterapia w ramach katalogu chemioterapii [4].

4.6. Niezaspokojone potrzeby medyczne

Stan wiedzy pacjentów z CLL

Przewlekła białaczka limfocytowa pomimo terminu „białaczka” w nazwie, została sklasyfikowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako nowotwór układu chłonnego, czyli chłoniak [54].

Dla wielu pacjentów diagnoza przewlekłej białaczki limfocytowej stanowi pierwsze zetknięcie z pojęciem „chłoniaka”. Po usłyszeniu, że mają do czynienia z nowotworem, często automatycznie utożsamiają go z rakiem, co może wywoływać niepokój i dezorientację. Podczas gdy nowotwory takie jak rak płuca, piersi, prostaty czy jelita grubego są szeroko obecne w świadomości społecznej, zarówno w mediach, jak i w rozmowach prywatnych, informacje dotyczące chłoniaków - ich przebiegu oraz metod leczenia - pojawiają się znacznie rzadziej. W konsekwencji wiedza pacjentów na temat CLL oraz możliwych ścieżek leczenia bywa

ograniczona, szczególnie na etapie postawienia diagnozy. Tymczasem zrozumienie istoty choroby strategia obserwacji lub proponowanej terapii, wraz z jej potencjalnymi korzyściami i ryzykiem, jest kluczowe dla świadomego udziału pacjenta w procesie terapeutycznym [67].

Stan wiedzy pacjentów na temat przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) jest często bardzo ograniczony, co stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę.

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos w wywiadzie na temat sytuacji pacjentów z CLL wspomina, że „rocznie diagnozowanych jest 2000 - 3000 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Tak duży rozrzut liczbowy wynika z tego, że 1/3 chorych nigdy nie wymaga leczenia. Osoby z tej grupy mogą chorować na CLL od dłuższego czasu, a do jej wykrycia dochodzi przypadkowo podczas rutynowego wykonywania morfologii. Część hematologów rozwija w takiej sytuacji diagnostykę, bo ich obowiązkiem jest ustalenie rozpoznania. Później jednak ci pacjenci niekoniecznie są pod opieką ośrodków hematologicznych, bo nie wymagają w danym momencie leczenia i mogą nigdy nie wymagać [68].

Druga grupa to pacjenci z rozpoznaną CLL, o której wspomina prof. Giannopoulos, to pacjenci, którzy w trakcie trwającej czasem wiele lat obserwacji dochodzą do takiego zaawansowania choroby, że należy u nich włączyć leczenie. Kolejna 1/3 pacjentów od razu wymaga leczenia. I to są przypadki, które są sprawozdawane i raportowane do Krajowego Rejestru Nowotworów, a część ośrodków sprawozdaje dane również w ramach karty DiLO (Karta Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego) [68].

Pacjenci często nie rozumieją, dlaczego leczenie nie jest wdrażane od razu - strategia „uważnej obserwacji” (ang. *watchful waiting*) bywa mylnie interpretowana jako brak działania [69]. Brakuje także dostępnych, zrozumiałych materiałów edukacyjnych w języku polskim, które tłumaczyłyby pacjentom i ich opiekunom specyfikę choroby, możliwe scenariusze leczenia i ich rokowanie [70].

Dostępność terapii celowanych w Polsce i ich ograniczenia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu klinicznym. Leczenie CLL znacząco ewoluowało w ostatnich latach, przechodząc od tradycyjnej chemioterapii do ukierunkowanych, mniej toksycznych i bardziej skutecznych terapii, takich jak terapie celowane, które znacząco zmieniły krajobraz leczenia choroby [49].

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej rozpoczyna się, gdy pacjent ma aktywną chorobę. Pacjent i lekarz mają do dyspozycji w pierwszej linii leczenia trzy strategie:

- terapie celowane stosowane w sposób ciągły: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib,
- schematy skojarzone bez chemioterapii, leczenie ograniczone w czasie: wenetoklaksem z obinutuzumabem i ibrutynib z wenetoklaksem,
- ograniczona w czasie immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 [49].

Decyzja terapeutyczna w przypadku drugiej i kolejnych linii leczenia zależy od czasu trwania remisji, rodzaju i tolerancji wcześniejszej terapii, obecności del17p i/lub mutacji TP53, stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz dostępności leków [49].

Leczenie CLL w postaci nawrotowej i opornej stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne. Pomimo postępu w terapii celowanej, wielu pacjentów nadal doświadcza nawrotów lub nie odpowiada na leczenie, co wskazuje na istnienie niezaspokojonych potrzeb medycznych [16].

Zgodnie z aktualną dostępnością leków w Polsce, według rekomendacji diagnostycznych i terapeutycznych dla przewlekłej białaczki limfocytowej z 2025 roku, optymalną metodą leczenia chorych na nawrotową lub oporną CLL są nowe terapie celowane, m.in. inhibitory BTK. Zaleca się zastosowanie jednej z trzech opcji leczenia:

- wenetoklaks + rytuksymab (24 cykle),
- inhibitory BTK (jako leczenie ciągłe),
- wenetoklaks w monoterapii (jako leczenie ciągłe) [49].

Pacjenci z CLL oporną na inhibitory BTK i BCL2 mają ograniczone możliwości terapeutyczne. W tej grupie chorych obserwuje się krótkotrwałą kontrolę choroby i wysokie ryzyko progresji. Dodatkowo, niektóre terapie, takie jak przeszczepienie słoogeniczne, są ograniczone ze względu na wiek i stan ogólny pacjentów [72].

Międzynarodowy standard leczenia większości pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL/SLL) stopniowo ewoluował w ciągu ostatniej dekady w kierunku terapii celowanych, takich jak BTK (pierwsza generacja - ibrutynib; druga generacja - akalabrutynib i zanubrutynib) oraz BCL2 (wenetoklaks).

Wprowadzenie pierwszego zatwierdzonego BTK (ibrutynib) znacząco wpłynęło na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, dzięki ukierunkowanemu podejściu do limfocytów B oraz doprowadziło do zmniejszenia stosowania tradycyjnej chemioterapii, jako leczenia pierwszego rzutu. Obecnie BTK są częściej przepisywane jako leczenie pierwszego rzutu niż chemioterapia [73].

Leczenie to zakłada mechanizmy leżące u podstaw patofizjologii złośliwych komórek B, umożliwiając lepszą odpowiedź na lek. Jednak te liczne mechanizmy prowadzą również do lekooporności, która ostatecznie prowadzi do nawrotu/progresji choroby [74].

Mimo iż ibrutynib jest lepiej tolerowany niż schematy oparte na chemioterapii, w rzeczywistych badaniach z udziałem pacjentów leczonych ibrutynibem zaobserwowano znacząco wysokie wskaźniki przerwania leczenia (41 - 65%), wyższe niż wskaźniki zgłaszane w badaniach klinicznych [76, 77]. Dowody z badania RESONATE pokazują, że przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych lub progresji choroby było powszechne w przypadku BTK pierwszej generacji, ibrutynibu, a dotyczyło to ponad połowy kohorty [75].

W badaniu przeprowadzonym w USA z wykorzystaniem danych 616 pacjentów z rejestru *Connect Chronic Lymphocytic Leukemia Registry*, szacunkowo 41% pacjentów przerwało leczenie ibrutynibem (mediana czasu do przerwania leczenia ibrutynibem wyniosła 7 miesięcy). Toksyczność terapii była najczęstszą przyczyną przerwania leczenia we wszystkich przypadkach [77].

W drugiej dużej analizie dokumentacji *Medicare* przeprowadzonej w warunkach rzeczywistych, większość (65,2%) pacjentów otrzymujących ibrutynib w leczeniu CLL/SLL przerwała terapię w okresie obserwacji trwającym średnio 25,2 miesiąca. Przerwanie leczenia było najbardziej prawdopodobne u osób w podeszłym wieku i z chorobami współistniejącymi. Spośród osób, które przerwały leczenie ibrutynibem, 51,1% przerwało leczenie w ciągu 6 miesięcy, a 69,2% w ciągu 12 miesięcy [79].

Podobny odsetek przerwania leczenia ibrutynibem odnotowano w badaniu przeprowadzonym we Francji. Trwałe przerwanie stosowania ibrutynibu zaobserwowano u 60% pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową nawracającą/oporną lub u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL z delecją 17p i/lub mutacjami TP53 nieodpowiednimi dla chemioterapii [80]. Wskaźniki trwałego przerwania stosowania ibrutynibu także wahały się od 10 do 20% w badaniach przeprowadzonych we Włoszech i Belgii [89, 94, 93].

W celu zmniejszenia obciążenia toksycznością związanego z ibrutynibem opracowano leki z grupy BTK drugiej generacji [85].

Dowody z RCT wskazują, że istnieją istotne różnice w profilach toksyczności (w tym mniejsza częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych), które sprzyjają wyborowi BTK drugiej generacji zamiast ibrutynibu [95]. Potwierdza to dodatkowo metaanaliza badań klinicznych porównujących akalabrutynib i zanubrutynib z ibrutynibem [86]. Jednakże dowody dotyczące obciążenia toksycznością i przerwania leczenia BTK drugiej generacji (akalabrutynibem i zanubrutynibem) w warunkach rzeczywistych ewoluują [91, 98, 102].

W badaniu porównawczym skuteczności akalabrutynibu i ibrutynibu u pacjentów z CLL, przeprowadzonym w warunkach rzeczywistych, wykazano 12-miesięczny wskaźnik przerwania leczenia na poziomie 22% dla ważonej kohorty akalabrutynibu w porównaniu z 31% dla ważonej kohorty ibrutynibu ($P = .005$) [98].

Trzyletnia globalna analiza w warunkach rzeczywistych u pacjentów z CLL/SLL (opublikowana w 2024 r.) wykazała, że u pacjentów leczonych akalabrutynibem w porównaniu z ibrutynibem występuje niższe ryzyko wystąpienia trzepotania lub migotania przedsionków, nadciśnienia tętniczego i sepsy, jednakże nie stwierdzono istotnych różnic między obiema grupami w częstości występowania zdarzeń kardioembolicznych (w tym udaru niedokrwinnego i zatoru tętniczego), niewydolności serca, ostrego zespołu wieńcowego i krwotoków [97].

BTK drugiej generacji, akalabrutynib i zanubrutynib, oferują lepsze profile toksyczności i wykazują większą selektywność wobec BTK; jednak leki te wiążą się kowalencyjnie z tym samym miejscem co ibrutynib, a zatem nie omijają typowych mechanizmów oporności i nie są one w stanie pokonać oporności związanej z mutacjami C481 [85].

Chociaż pojawiają się pewne dowody na to, że BTK drugiej generacji są lepiej tolerowane niż ibrutynib, ich stosowanie jest ograniczone u pacjentów, u których nabyto oporność na ibrutynib w C481 w BTK. Szacuje się, że problem ten dotyczy aż 70% pacjentów [95, 100].

Istnieją także dowody dotyczące obciążenia toksycznością i przerwania leczenia zanubrutynibem w warunkach rzeczywistych, choć ograniczone [90, 91, 102].

Pomimo lepszego profilu bezpieczeństwa i niższego wskaźnika przerwania leczenia w porównaniu zanubrutynibu z ibrutynibem, występowanie działań niepożądanych (AE) było główną przyczyną przerwania leczenia zanubrutynibem [90, 91, 102].

Działania niepożądane związane z leczeniem/nietolerancja są powodem do obaw u pacjentów z CLL leczonych BTK i często prowadząc do przerwania terapii [82, 85]. Około 1 na 3 pacjentów przerywa leczenie, co wiąże się z gorszymi wynikami w zakresie skuteczności w przewlekłej białaczce limfocytowej, takimi jak skrócony czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitym przeżyciem (OS) [88, 92].

Mutacja C481 zapobiega nieodwracalnemu (kowalencyjnemu) wiązaniu leku i powoduje oporność krzyżową na wszystkie BTK [100, 101] – jest to główne ograniczenie BTK pierwszej i drugiej generacji [74].

Mutacje BTK, szczególnie w genie C481, stanowią istotną przyczynę nabytej oporności na kowalencyjne inhibitory BTK u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. U prawie dwóch trzecich pacjentów, u których choroba postępuje podczas kowalencyjnego leczenia BTK, mutacja C481 jest wykrywalna w momencie progresji [103].

W duńskim badaniu przekrojowym w warunkach rzeczywistych mutacje C481 zaobserwowano u 21% pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych uprzednio lub otrzymujących w trakcie badania kowalencyjne BTK. Mediana skumulowanej ekspozycji na kowalencyjne BTKi w grupie 3 wyniosła 27 mies.

(zakres 1–67), przy czym 32 pacjentów miało skumulowaną ekspozycję ≤36 mies. Mutacje C481 wykryto tylko u 16 pacjentów z skumulowaną ekspozycją na kowalencyjne BTKi trwającą >36 mies. Spośród 37 pacjentów, którzy otrzymywali terapię BTKi w momencie pobrania krwi, u 5 (14%) wykryto mutację BTK C481 [103].

Istnieje uzasadnione niezaspokojone zapotrzebowanie na opcje leczenia równoważące skuteczność i tolerancję w warunkach BTKi po kowalencyjnym leczeniu.

W przypadku trzeciej opcji ze schematu leczenia w drugiej linii leczenia – wenetoklaksu, jako opcji leczenia po leczeniu BTK, należy zauważyć, iż w badaniu, które stanowiło podstawę jego zatwierdzenia, uczestniczyła ograniczona liczba pacjentów z wcześniejszym leczeniem limfocytami B, a zatem istnieją ograniczone dowody na to, aby oferować tę kombinację pacjentom z przewlekłą białaczką limfocytową nawracającą/oporną po leczeniu BTK [99]. Istnieją również obawy dotyczące rozwoju zespołu rozpadu guza (TLS) u pacjentów leczonych wenetoklaksem [112].

Leczenie inhibitorami PI3Kδ (idelalizyb i umbralizyb), przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 (rytuksymab i obinutuzumab) i chemioterapią może nie być odpowiednie dla niektórych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową nawracającą/oporną ze względu na ograniczone dane dotyczące ich skuteczności i obawy dotyczące profilu toksyczności [109, 121].

W związku z tym istnieje potrzeba opracowania nowych środków, które przewyżczą oporność i będą mogły ponownie ustanowić hamowanie szlaku BTK.

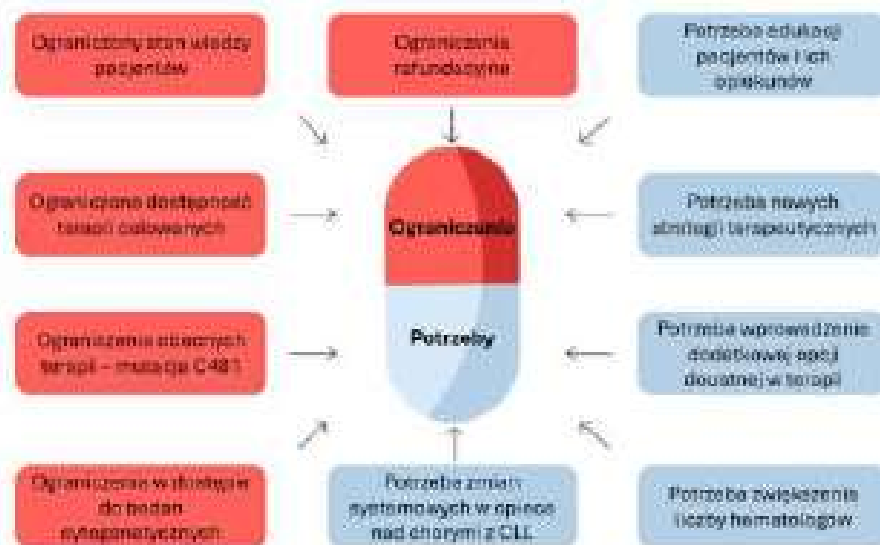
Terapia doustna w CLL

Kolejną istniejącą potrzebą jest wprowadzenie dodatkowej opcji doustnej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Większość pacjentów z CLL/SLL, którzy wcześniej otrzymywali BTK pierwszej linii i przeszli na leczenie drugiej linii, otrzymuje wlewy dożyłne, podawane przez pracownika służby zdrowia. W szczególności we Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii wykazano, że do 67% pacjentów, którzy otrzymali dwie linie leczenia, w tym BTK, przeszło na leczenie dożyłne, w tym wenetoklaks-rytuksymab, bendamustyna-rytuksymab i obinutuzumab-rytuksymab [122].

Pacjenci onkologiczni stwierdzili, że skutki uboczne i wizyty w szpitalu związane z leczeniem dożylnym mają negatywny wpływ na ich codzienne życie [84]. Leczenie doustne jest korzystne dla pacjentów onkologicznych, ponieważ oferuje wygodę związaną z podawaniem w domu, umożliwia pacjentom utrzymanie regularnych czynności zawodowych i autonomii oraz pozwala uniknąć powikłań związanych z dostępem dożylnym [84]. Pomimo odczuwanych korzyści związanych z leczeniem doustnym, tylko niewielka liczba pacjentów, którzy otrzymali dwie linie leczenia, w tym BTK, mogła przejść na schemat doustny, obejmujący wenetoklaks, ibrutynib, akalabrutynib i chlorambucyl [81]. Niedostępność terapii doustnych utrudnia zaproponowanie chorym skutecznego, komfortowego leczenia, oraz uniknięcia dożylnego podania chemioterapii [18].

Na rysunku poniżej przedstawiono ograniczenia jakie dotyczą pacjentów z CLL/SLL oraz ich potrzeby.

Rysunek 7. Ograniczenia i potrzeby pacjentów z CLL – podsumowanie (opracowanie własne)



Hematologia i CLL/SLL

Przewłokła białaczka limfocytowa będzie coraz bardziej istotnym problemem zdrowotnym w Polsce ze względu na starzejące się społeczeństwo. Szacuje się, że w 2027 roku ponad 1/5 Polaków będzie w wieku powyżej 65. roku życia a w 2050 r. osoby te będą stanowiły blisko 1/3 populacji ogólnej Polski. Największe wyzwania terapeutyczne obecnie stanowią chorzy na CLL wysokiego ryzyka (del 17p) oraz pacjenci z opornością/nawrotem [18].

W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, obserwuje się stały wzrost zapotrzebowania na świadczenia zdrowotne w zakresie hematologii [87].

Konieczne jest wdrożenie zmian systemowych w opiece nad chorymi z CLL/SLL:

- konieczność poprawy dostępu do innowacyjnych terapii, będących standardem w leczeniu CLL,
- finansowanie przełomowych terapii,
- poprawa dostępu do badań cytogenetycznych/szerszy dostęp do badań cytogenetycznych, niezbędnych dla właściwego doboru efektywnej terapii,
- poprawa komunikacji i współpracy- lekarzy POZ i hematologów/zwiększenie dostępności do lekarzy hematologów (oddziałów, poradni, ambulatoriów),
- zwiększenie liczby hematologów [18].

Rysunek 8. Wskaźnik liczby hematologów i ośrodków hematologicznych w Polsce – opracowanie własne za [87]



Pacjenci z nowotworami układu chłonnego, którzy przez co najmniej kilka lat mają do czynienia z systemem ochrony zdrowia i placówkami medycznymi, podzielili się swoimi wnioskami i wskazywali na swoje potrzeby, które obecnie nie są do końca zaspokojone [67] w jakościowym badaniu ankietowym, przeprowadzonym w 2023 roku, na grupie 23 pacjentów. Osoby biorące udział w badaniu reprezentowały różne typy i stadia rozwoju choroby, były leczone przez ośrodki z 11. województw i znajdowały się na różnych etapach terapii.

Pierwszym najważniejszym wnioskiem i potrzebą, którą zgłaszają pod wpływem trudności z dostępem do świadczeń medycznych, jest zwiększenie liczby lekarzy hematooonkologów oraz liczby placówek lub oddziałów, które zajmowałyby się leczeniem chorych na chłoniaki. Wskazywane są także niedostatki wiedzy lekarzy, głównie POZ, w zakresie nowotworów krwi, co bezpośrednio przekłada się na wydłużenie procesu rozpoznawania choroby. Pacjenci zwracali także uwagę na nierówny dostęp do leczenia, z powodu różnic jakości opieki pomiędzy różnymi placówkami oraz na to, że w wielu przypadkach tylko wiedza pacjenta i asertywne podejście pozwala mu otrzymać najnowocześniejsze leczenie. Dostęp do nowoczesnych terapii stanowi dla wielu osób nadzieję na skuteczniejsze leczenie, a jednocześnie zdają sobie sprawę z tego, że nie każdy pacjent ma na nie szansę. Pacjenci mówią także o potrzebie lepszej organizacji diagnostyki, tak aby była dokonywana szybciej i nie trzeba było powtarzać niektórych badań [67].

Pacjenci z nawrotową i oporną CLL nadal mają istotne niezaspokojone potrzeby medyczne. Konieczne jest zwiększenie dostępności nowoczesnych terapii, rozwój badań klinicznych oraz wdrażanie strategii personalizowanego leczenia [100]. Konieczne są zmiany w obszarze świadczeń gwarantowanych, zwiększenie wykrywalności i właściwej kwalifikacji do procesu terapeutycznego chorych na nowotwory krwi m. in. we wczesnych stadiach choroby nowotworowej, obniżenie umieralności oraz wydłużenie przeżycia chorych, opracowanie standardu opieki przewlekłej w POZ nad pacjentami z nowotworami krwi, opracowanie standardu organizacyjnego w hematologii dorosłych, udzielanie świadczeń hematologicznych w oparciu o potencjał wykonawczy ośrodka (referencyjność), kompleksowość opieki hematologicznej - współpraca pomiędzy ośrodkami oraz różnymi specjalistami [87]. Działania te mogą przyczynić się do poprawy rokowania i jakości życia pacjentów. Istnieje także potrzeba leczenia, które ma solidne dowody skuteczności w populacji nawracającej/opornej CLL/SLL po terapii nieodwracalnymi (kwalencyjnymi) BTK lub BTK/BCL2, i które charakteryzuje się akceptowalnym profilem tolerancji oraz pilna potrzeba opracowania nowych środków, które przezwyciężą tę oporność i będą mogły ponownie ustanowić hamowanie szlaku BTK. Nowe leki będące

Inhibitorami BTK trzeciej generacji, takie jak pirtobrutynib, wykazują obiecujące działanie w pokonywaniu takiej oporności [100].

Jaypirca (pirtobrutynib) to terapia o udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych w leczeniu nowotworów krwi. Znana również jako LOXO-305 lub LY3527727, należąca do klasy leków zwanych inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) [9, 10, 11, 12].

To, co wyróżnia pirtobrutynib, to fakt, że jest niekwalencyjnym inhibitorem BTK. Oznacza to, że wiąże się z białkiem BTK w inny sposób niż pozostałe leki z tej klasy, czyniąc go bardziej skutecznym i mniej podatnym na wywoływanie oporności w komórkach nowotworowych [9, 10, 11, 12].

Hamując BTK, pirtobrutynib może [9, 10].:

- zatrzymać wzrost i podział komórek nowotworowych,
- zapobiec przetrwaniu komórek nowotworowych,
- potencjalnie spowodować śmierć komórek nowotworowych.

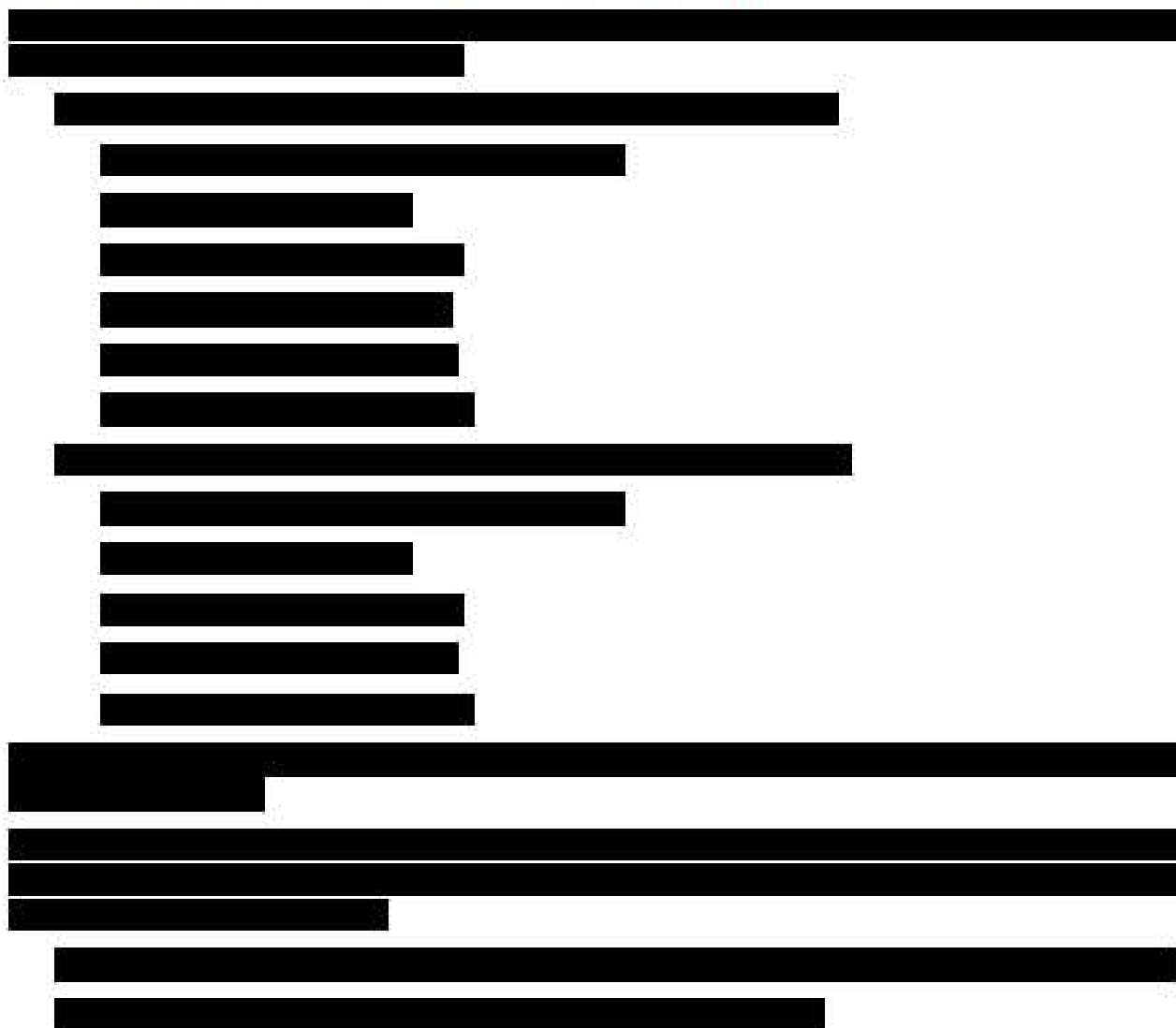
Pojawienie się pirtobrutynibu (Jaypirca) zapewniło także dodatkową, doustną, opcję leczenia pacjentom z nawracającą/oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową [9, 10].

Zgodnie z przedstawionymi dowodami pirtobrutynib może stanowić alternatywną technologię wobec leków/schematów stosowanych w leczeniu/zapobieganiu progresji przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z chorobą nawrotową/oporną. Dostępny będzie większy wachlarz opcji terapeutycznych, co ma istotne znaczenie w indywidualizacji, personalizacji i lepszego dopasowania leczenia do potrzeb sytuacji pacjenta z nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfocytową.

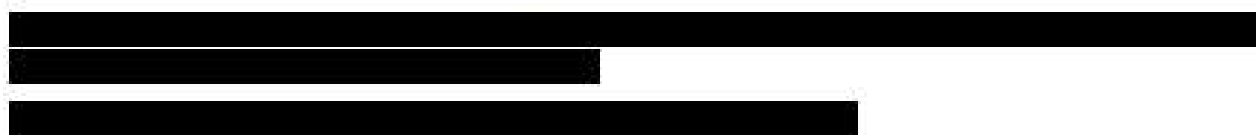
5. Populacja docelowa

5.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produkt Jaypirca (pirtobrutynib) dla którego zostaną opracowane analizy HTA, będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową B.79 (ICD-10: C91.1)”.



5.2. Liczebność populacji docelowej



6. Interwencja

Produkt leczniczy Jaypirca został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30.10.2023 roku [9]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Eli Lilly Nederland BV.

Jaypirca to lek przeciwnowotworowy stosowany w terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem płaszczu (MCL) lub przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), nowotworami wywodzącymi się z limfocytów B. Lek przeznaczony jest dla osób, u których choroba nawrotowa lub oporna na leczenie wystąpiła po wcześniejszym zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK) [9].

Produkt leczniczy Jaypirca zawiera substancję czynną pirtobrutynib [9].

Pirtobrutynib to pierwszy i jedyny niekowalencyjny (odwracalny) inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Substancja czynna leku Jaypirca działa poprzez blokowanie enzymu BTK, który odgrywa istotną rolę we wzroście limfocytów B, włącznie z nieprawidłowymi limfocytami B, które występują u pacjentów chorych na nowotwór komórek B. Hamując aktywność BTK lek Jaypirca pomaga zmniejszyć liczbę komórek MCL i CLL, co przyczynia się do spowolnienia tempa postępowania nowotworu [9].

Głównym badaniem oceniającym efektywność kliniczną pirtobrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej jest randomizowane badanie BRUIN CLL-321 [9].

6.1. Informacje o ocenianej interwencji

W tabeli poniższej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego przez Europejską Agencję Leków (EMA) [8].

Tabela 18. Charakterystyka produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) [8]

Parametr	Opis
Nazwa produktu leczniczego, substancja czynna	Jaypirca (pirtobrutynib)
Skład jakościowy i ilościowy	Jaypirca 50 mg, tabletki powlekane - tabletka zawiera 50 mg pirtobrutynibu Jaypirca 100 mg, tabletki powlekane - tabletka zawiera 100 mg pirtobrutynibu
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Kod ATC	L01EL05
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana
Wygląd produktu leczniczego	<u>Jaypirca 50 mg, tabletki powlekane</u> Niebieskie tabletki w kształcie zaokrąglonego trójkąta o wymiarach 9x9 mm, z wytłoczonym napisem „Lilly 50” po jednej stronie i „6902” po drugiej stronie. <u>Jaypirca 100 mg, tabletki powlekane</u> Niebieskie okrągłe tabletki o średnicy 10 mm, z wytłoczonym napisem „Lilly 100” po jednej stronie i „7026” po drugiej stronie.

Parametr	Opis
Rodzaj i zawartość opakowania	<u>Jaypirca 50 mg, tabletki powlekane</u> Blistry z polichlorku winylu/polichlorotrifluoroetyleny zamknięte folią aluminiową w opakowaniach zawierających 28, 30 lub 84 tabletek powlekanych. <u>Jaypirca 100 mg, tabletki powlekane</u> Blistry z polichlorku winylu/polichlorotrifluoroetyleny zamknięte folią aluminiową w opakowaniach zawierających 28, 30, 56, 60, 84 lub 168 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Mechanizm działania	Pirtobrutynib jest odwracalnym, niekowalencyjnym (odwracalnym) inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK). BTK jest białkiem sygnałowym receptora antygenowego limfocytów B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptorowych cytokin. W limfocytach B sygnalizacja BTK powoduje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B. Pirtobrutynib wiąże się z BTK typu dzikiego, a także z BTK z obecnością mutacji C481, prowadząc do zahamowania aktywności BTK.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 200 mg pirtobrutynibu raz na dobę.
Sposób podawania	Produkt leczniczy Jaypirca należy przyjmować doustnie.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem Jaypirca powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.
Działania niepożądane	Pełną listę działań niepożądanych i ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Jaypirca znajduje się w ChPL produktu leczniczego. Najczęstsze działania niepożądane (występujące u 1 na 10 osób) obejmują neutropenię, zmęczenie, biegunkę, anemię, wysypkę i siniaki. Do najczęstszych poważnych działań niepożądanych (występujące u 1 na 10 osób) należą: zapalenie płuc, neutropenia, anemia, migotanie przedsionków oraz zakażenie dróg moczowych.

Parametr	Opis
Niezbędne informacje dodatkowe - specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>U pacjentów leczonych produktem Jaypirca występowały:</u> • ciężkie zakażenia, włącznie z przypadkami śmiertelnymi, • incydenty krwawienia, włącznie z przypadkami śmiertelnymi, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości, • cytopenie stopnia 3 lub 4, w tym neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia, • migotanie/trzepotanie przedsionków, zwłaszcza u osób z migotaniem przedsionków i (lub) licznymi współistniejącymi chorobami układu krążenia w wywiadzie, • inne pierwotne nowotwory złośliwe, najczęściej nieczerniakowe nowotwory skóry, • rzadko zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS); pacjentów należy ocenić pod kątem możliwego ryzyka wystąpienia TLS i ściśle monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. <u>Inne:</u> • Stosowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym oraz u mężczyzn - na podstawie obserwacji z badań na zwierzętach oraz z badań genotoksyczności, ustalono, że pirtobrutynib może mieć szkodliwy wpływ na płód. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca. Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji i unikanie poczęcia dziecka w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca. • Laktoza - pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. • Pirtobrutynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4, UGT1A8 i UGT1A9.
Linia leczenia	Monoterapia, druga i kolejne linie leczenia, po uprzednim zastosowaniu kowalencyjnych (nieodwracalnych) inhibitorów BTK (akalabrutynib, ibrutinib, zanubrutynib).
Czas stosowania	Leczenie produktem Jaypirca powinno być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Jaypirca podlega dodatkowemu monitorowaniu bezpieczeństwa.
Status leku sierocego	Jaypirca nie jest już lekiem sierocym. Pierwotnie został oznaczony jako lek sierocy 21 czerwca 2021 r., została jednak wycofana z unijnego rejestru oznaczonych sierocych produktów leczniczych przez Komisję Europejską we wrześniu 2023 roku w momencie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu [9].
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE	EMA: 30 października 2023 roku [9] - warunkowe pozwolenie do obrotu*
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wskazaniu CLL/SLL	• FDA 1 grudnia 2023 roku [10] udzieliła przyspieszonej zgody na stosowanie pirtobrutynibu (Jaypirca, Eli Lilly and Company) u dorosłych chorych na przewłokłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka małych limfocytów (CLL/SLL), którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia, w tym inhibitor BTK i inhibitor BCL-2. • EMA w lutym 2025 roku [12] wydała pozytywną opinię rozszerzającą wskazanie dla leku pirtobrutynib (Jaypirca) o leczenie pacjentów z

Parametr	Opis
	oporną/nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK.
*Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności CHPL zostanie zaktualizowana.
Wskazania zarejestrowane w EMA	•Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest przeznaczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). •Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) leczonych wcześniej inhibitorem BTK.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 października 2023. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 sierpnia 2024.
Status refundacyjny w Polsce	Nie objęty refundacją.
Warunki wnioskowanej oceny / refundacji	Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna w ramach proponowanego programu lekowego [7]

Źródło: Opracowanie własne na podstawie CHPL [8].

Szczegółowe informacje dotyczące omawianej technologii dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) [8].

6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Jaypirca we wnioskowanym wskazaniu - dorośli pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) leczeni wcześniej inhibitorem BTK - przeszukano następujące źródła:

- Polska: AOTMIT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [22],
- Niemcy: G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss [23],
- Francja: HAS, The Haute Autorité de Santé [25],
- Irlandia: NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics [26],
- Wielka Brytania: NICE, The National Institute for Health and Care Excellence [27],
- Szkocja: SMC, Scottish Medicines Consortium [29],
- Walia: AWTC NHS Wales, All Wales Therapeutics and Toxicology Centre [30],

- Holandia: ZN (ZIN), *Zorginstituut Nederland* [31],
- Szwecja: TLV, *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket* [33],
- Nowa Zelandia: PHARMAC, *Te Pātaka Whaioranga – Pharmac* [34],
- Australia: PBAC, *Pharmaceutical Benefit Advisory Committee* [35],
- Kanada: CDA-AMC, *Canada's Drug Agency* [36].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.10.2025 roku przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: *Jaypirca, pirtobrutynib, pirtobrutynib, LOXO-305*.

Tabela 19. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych dla ocenianej interwencji

Organizacja, rok	Kraj	Data/rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji
AOTMIT [22]	Polska	–	Nie odnaleziono
G-BA [24]	Niemcy	2 października 2025 r.	Pozytywna
HAS [25]	Francja	10 września 2025 r.	Pozytywna
NCPE [26]	Irlandia	–	Nie odnaleziono
NICE [28]	Wielka Brytania	Przewidywana data publikacji: 29 stycznia 2026 r.	W toku
SMC [29]	Szkocja	–	Nie odnaleziono
AWTTC NHS Wales [30]	Walia	–	Nie odnaleziono
ZN (ZIN) [32]	Holandia	Przewidywana data publikacji: druga połowa 2025 r.	W toku
TLV [33]	Szwecja	–	Nie odnaleziono
PHARMAC [34]	Nowa Zelandia	–	Nie odnaleziono
PBAC [35]	Australia	–	Nie odnaleziono
CDA-AMC [36]	Kanada	–	Nie odnaleziono

W wyniku przeglądu dostępnych źródeł zidentyfikowano cztery istotne doniesienia dotyczące oceny zastosowania pirtobrutynibu w analizowanym wskazaniu - we Francji [25], w Niemczech [24], w Wielkiej Brytanii [28] oraz Holandii [32]. Obecnie lek znajduje się w trakcie procedury oceny przez instytucje NICE (Wielka Brytania) oraz ZIN (Holandia), a publikacja decyzji refundacyjnych planowana jest odpowiednio na drugą połowę 2025 roku oraz 29 stycznia 2026 roku.

Pozytywna opinia wydana przez Haute Autorité de Santé (HAS) w dniu 10 września 2025 roku [25] w odniesieniu do leku Jaypirca (pirtobrutynib) stanowi znaczący krok w kierunku zwiększenia dostępności innowacyjnych terapii dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL). Refundacja pirtobrutynibu obejmie dorosłych pacjentów z nawrotową i oporną postacią choroby, którzy byli uprzednio leczeni zarówno inhibitorem kinazy Brutona (BTK), jak i wenetoklaksem – czyli dla grupy o szczególnie wysokim poziomie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych. W badaniu BRUIN-CLL 321 wykazano przewagę pirtobrutynibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z terapiami opartymi na idelalizybie + rytuksymabie lub bendamustynie + rytuksymabie. Komisja ds. Przejrzystości HAS oceniła wartość medyczną leku jako umiarkowaną (SMR Modéré), podkreślając jego potencjał kliniczny.

Z kolei decyzja Wspólnego Komitetu Federalnego (G-BA) z 2 października 2025 roku [24], potwierdza wystąpienie niewielkiej dodatkowej korzyści klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy Brutona (BTK) oraz wenetoklaksem. Decyzja ta umożliwia refundację leku w Niemczech, co stanowi istotny przełom w dostępie do leczenia dla tej szczególnie niezaspokojonej pod względem terapeutycznym grupy chorych.

Szczegóły toczących się procesów, dotyczących rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji przedstawiono w załączniku w rozdziale 13.1.

7. Alternatywne technologie medyczne (komparatory)

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Wytyczne podkreślają, że na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, w szczególności te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Również obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych.

Co więcej należy rozważyć również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia celu terapeutycznego takiego jak w przypadku ocenianej interwencji. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych.

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) dotyczy chorych spełniających wszystkie ogólne i szczegółowe kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [7] i wskazany jest do leczenia nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej w II i kolejnej linii leczenia dla chorych bez względu na status mutacji w genie TP53 (mutTP53) / delecji 17p (del17p), u których zastosowano uprzednie leczenie inhibitorem BTK (niezależnie od linii leczenia).

Opcje terapeutyczne rekomendowane w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, lezonej wcześniej inhibitorem BTK

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej opracowanymi przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz grupę PALG-CLL (2025) wybór terapii w przypadku nawrotu lub oporności na leczenie uzależniony jest od rodzaju wcześniejszego leczenia [49].

I tak, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia po uprzednim zastosowaniu kowalencyjnego inhibitora kinazy Brutona (BTK), wytyczne rekomendują zastosowanie terapii opartej na wenetoklaksie. Wśród zalecanych opcji znajdują się:

- wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem (niezależnie od obecności mutacji TP53 lub delecji 17p),
- monoterapia wenetoklaksem (w przypadku obecności mutacji TP53 i/lub delecji 17p) [49].

W szczególnych sytuacjach klinicznych, takich jak nietolerancja leku, można rozważyć zastosowanie innego inhibitora BTK z tej samej klasy. Należy jednak podkreślić, że skuteczność kolejnych kowalencyjnych inhibitorów BTK u pacjentów z opornością na tę klasę leków jest istotnie ograniczona [49].

Z kolei u chorych, którzy otrzymali terapię opartą na wenetoklaksie i u których doszło do nawrotu lub oporności, schemat postępowania klinicznego przewiduje zastosowanie inhibitora BTK [49].

W przypadku oporności lub nietolerancji zarówno wobec terapii opartej na wenetoklaksie, jak i kowalencyjnych inhibitorów BTK, dostępne opcje terapeutyczne w ramach obowiązującego Programu

Lekowego ulegają wyczerpaniu. Taka sytuacja kliniczna stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne. Wówczas wytyczne zalecają następujące opcje leczenia:

- udział pacjenta w badaniu klinicznym,
- zastosowanie pirtobrutynibu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL);
- terapię skojarzoną: idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem (leczenie ciągłe);
- immunochemioterapię (u pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53) [49].

Zalecenia przedstawione przez PTHIT i PALG-CLL 2025 są spójne z zaleceniami przedstawionymi w innych zidentyfikowanych w tym dokumencie wytycznych (zagranicznych) [41, 50, 51].

Zróżnicowanie mechanizmu działania pirtobrutynibu oznacza brak równoważności terapeutycznej z kowalencyjnymi inhibitorami BTK

Możliwość zastosowania pirtobrutynibu tam, gdzie inne kowalencyjne inhibitory BTK zawodzą wynika z jego odmiennego mechanizmu działania. Pirtobrutynib jest pierwszym zarejestrowanym niekowalencyjnym (odwracalnym) inhibitorem BTK, który wiąże się z miejscem aktywnym enzymu niezależnie od obecności mutacji C481. Z kolei inhibitory kowalencyjne wymagają obecności reszty cysteinowej C481 do skutecznego wiązania, co powoduje utratę aktywności w przypadku rozwoju mutacji C481S — jednego z głównych mechanizmów oporności u pacjentów wcześniej leczonych tą klasą leków. Zatem pirtobrutynib zachowuje skuteczność tam, gdzie tradycyjne BTKi zawodzą, stąd można stwierdzić, iż terapie te nie są równoważne terapeutycznie. Z tego względu populacja pacjentów, dla której przeznaczony jest pirtobrutynib, obejmuje osoby z nawrotem lub opornością po leczeniu kowalencyjnymi inhibitorami BTK.

Ponadto, szczegółowa analiza danych pochodzących z dużych, rejestracyjnych badań klinicznych z randomizacją (takich jak ALPINE, ASCEND, ELEVATE-RR, RESONATE) wskazuje, że populację pacjentów kwalifikowanych do leczenia kowalencyjnymi inhibitorami kinazy Brutona (BTKi), tj. ibrutynibem, skatubrutynibem oraz zanubrutynibem, stanowią chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową u których progresja choroby wystąpiła po zastosowaniu **wcześniejszych terapii innych niż BTKi** (m.in. przeciwciała anty-CD20, inhibitory BCL-2, inhibitory PI3K, immunochemioterapia).

Zatem na podstawie wyników ww. badań nie można wyciągnąć wiarygodnych wniosków dotyczących skuteczności sekwencyjnego stosowania różnych kowalencyjnych inhibitorów BTK. Co więcej, brakuje wiarygodnych danych potwierdzających kliniczną korzyść z ponownego zastosowania innego leku z tej samej klasy u pacjentów, u których doszło do progresji lub oporności na wcześniejsze leczenie BTKi. W związku z tym nie istnieje uzasadnienie merytoryczne dla podejmowania decyzji terapeutycznej polegającej na sekwencyjnym stosowaniu kowalencyjnych inhibitorów BTK (np. IBR -> AKAL).

Wobec tego mając na uwadze odmienny mechanizm działania pirtobrutynibu [pozwalający na zachowanie skuteczności tam, gdzie kowalencyjne BTKi zawodzą], w sposób celowy wszystkie z dostępnych badań klinicznych dla pirtobrutynibu (BRUIN) koncentrują się na chorych z **nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej leczonych inhibitorami BTK**. Wyniki przytoczonych badań jednoznacznie potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną leku i bardzo dobry profil bezpieczeństwa, w tej szczególnej grupie chorych.

Warto również podkreślić, iż same zapisy programu PL B.79, wskazują, iż wystąpienie nietolerancji (w tym nadwrażliwości) na którykolwiek z leków stosowanych w ramach programu stanowi obecnie kryterium wykluczające dalszy udział pacjenta. Oznacza to, że w przypadku stwierdzenia nietolerancji pacjent nie ma możliwości kontynuacji terapii poprzez zmianę leku na inny dostępny w programie lekowym.

Podsumowując, kowalencyjne inhibitory BTK, takie jak ibrutynib, akalabrutynib czy zanubrutynib, stosowane są na uprzedniej linii leczenia, a ze względu na brak uzasadnienia merytorycznego do ich sekwencyjnego stosowania (kowalencyjny BTKi po kowalencyjnym BTKi), oraz na odmienny mechanizm działania pirtobrutynibu (skuteczność po oporności/nawrocie na BTKi) kowalencyjne inhibitory BTK nie stanowią odpowiedniego komparatora dla pirtobrutynibu.

Opcje terapeutyczne finansowane w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, leczonej wcześniej inhibitorem BTK w Polsce

Aktualnie zgodnie z zapisami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 październik 2025 r. [4] finansowane większości zalecanych przez wytyczne terapii celowanych w Polsce odbywa się w ramach istniejącego programu Lekowego B.79 [4], gdzie po spełnieniu kryteriów kwalifikacji w ramach II i kolejnych linii leczenia finansowane mogą być: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib oraz terapie oparte na wenetoklaksem w tym wenetoklaks w monoterapii oraz wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem. Zapisy nie precyzują szczegółowo jakie konkretnie terapie (grupy leków) należało zastosować uprzednio u chorego, w przypadku konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia, z wyjątkiem monoterapii wenetoklaksem, gdzie wskazano wprost (punkt 1.3.4) iż kryterium kwalifikacji do leczenia obejmuje 1) niepowodzenie po leczeniu inhibitorem BTKi, oraz, 2) udokumentowana obecność delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 [4].

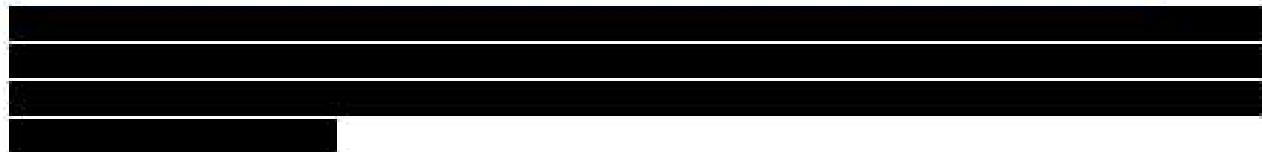
Pozostałe zalecane przez wytyczne PTHIT i PALG-CLL 2025 leki w terapii nawrotowej i opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej stosowane w sytuacji wyczerpania się opcji terapeutycznych finansowanych w ramach Programu Lekowego B.79, tj. idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem oraz immunochemioterapia finansowane są w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: 91.1) odpowiednio w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [78], oraz w ramach katalogu chemioterapii [4].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Podsumowanie wyboru komparatora

Podsumowując, biorąc pod uwagę populację wnioskowaną (chorzy wcześniej leczeni inhibitorem BTK) oraz zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dotyczące leczenia nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej [41, 49, 50, 51] oraz status finansowania terapii w leczeniu tej jednostki chorobowej [4,78] komparatorami dla wnioskowanej terapii będą tj.

- finansowane w ramach Programu Lekowego B.79 terapie oparte na wenetoklaksie stosowanym w dawce dziennej wynoszącej 400 mg (leczenie ograniczone w czasie) tj.
 - **wenetoklaks w monoterapii (VEN);**
 - wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (leczenie skojarzone, VENR);
- finansowane i zalecane przez wytyczne, lecz rzadziej stosowane schematy leczenia dostępne w przypadku wyczerpania się opcji terapeutycznych dostępnych w Programie Lekowym B.79:
 - idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem (IR) oraz, u części chorych mających przeciwwskazania do ww. leczenia - immunochemioterapia (BR).

Szczegółowa charakterystyka wybranych komparatorów znajduje się w Załączniku 13.4.

8. Istotne punkty końcowe

W wyborze efektów zdrowotnych kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych.

Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa): dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W opisie problemu zdrowotnego wykazano, iż kluczowe w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej jest uzyskanie remisji choroby oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego oraz jak największe zaangażowanie w poprawę jakości jego życia pacjenta.

W celu oceny skuteczności większości terapii hemato-onkologicznych zaleca się i stosuje następujące punkty końcowe tj.:

- PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby,
- OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite pacjenta,
- ORR (ang. *objective response rate*) – odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie,
- DOR (ang. *duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby [50].

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) stanowi aktualnie odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy w celu wykazania klinicznie istotnej korzyści dla pacjenta w randomizowanych badaniach III fazy w przypadku CLL. Nie zmienia to faktu, iż czas uzyskania istotnych statystycznie i klinicznie wyników w badaniach kluczowych dla tej jednostki chorobowej wynosi około 5 lat. Stąd, aby opracować skuteczne terapie dla chorych z CLL, potrzebna jest alternatywa dla obecnych punktów końcowych, tak aby można było określić skuteczność we wcześniejszym punkcie czasowym [59].

Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do momentu zgonu, stanowi podstawowy (pierwszorzędowy) punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii przeciwnowotworowej, szczególnie w przypadku gdy mamy do czynienia z chorobą nawrotową. Jego główne zalety to prostota pomiaru, bezpośrednie znaczenie kliniczne dla pacjenta oraz łatwość interpretacji wyników [61].

Do ograniczeń OS należy zaliczyć wpływ kolejnych linii leczenia oraz innych czynników niezwiązanych bezpośrednio z badaną terapią. Uzyskanie wiarygodnych wyników wyrażonych za pomocą OS wymaga długiego okresu obserwacji – często od 5 do 10 lat – oraz dużej liczby uczestników badania. Z tego względu w niektórych przypadkach stosuje się zastępcze punkty końcowe (surogaty), które są silnie skorelowane z OS,

sie możliwe do oceny wcześniej. Ze względu na znaczenie tej zależności, poszukiwano analiz oceniających korelację między OS a innymi punktami końcowymi, takimi jak PFS czy ORR, w populacji pacjentów z CLL. Zidentyfikowano publikację poświęconą temu zagadnieniu *Beauchemin 2015* [61]. W przeglądzie systematycznym *Beauchemin 2015* przedstawiono wyniki metaanalizy 23 badań randomizowanych dotyczących leczenia CLL, na podstawie których wykazano silną korelację między medianą PFS lub TTP a medianą OS ($p \leq 0.001$). Analiza warstwowa pozwala stwierdzić, że istotną statystycznie korelację między PFS lub TTP a OS obserwowano dla II oraz kolejnych linii leczenia (dla I linii brak istotności) [61].

Pomimo, iż nadal w przypadku wielu schorzeń onkologicznych zalecanym punktem końcowym uwzględnianym w badaniach wciąż pozostaje przeżycie całkowite (OS), to jednak w przypadku CLL ze względu na istotny postęp leczenia oraz wdrożenie nowych skutecznych leków stosowanych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia a tym samym dłuższe przeżycie pacjentów okres obserwacji w celu uzyskania wyników coraz bardziej się wydłuża [59].

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie do poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie klinicznej zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- 1) Skuteczność kliniczna:
 - a. przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
 - b. przeżycie całkowite (OS),
 - c. przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
 - d. odpowiedź na leczenie (z uwzględnieniem ogólnej (ORR),
 - e. czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (DOR),
 - f. czas do następnego leczenia (TTNT).
- 2) Jakość życia
- 3) Bezpieczeństwo:
 - a. toksyczność terapii - zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, co najmniej ≥ 3 stopnia),
 - b. szczegółowe (poszczególne) zdarzenia niepożądane;
 - c. zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Przedstawione efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z wytycznymi HTA [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia zostaną przedstawione dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

9. Rodzaje i jakość dowodów klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych, porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów w populacji docelowej.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS+.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączone zostaną dowody naukowe z niższych poziomów hierarchii dowodów naukowych. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu, w analizie klinicznej uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

Jakość włączonych dowodów naukowych w ramach AKL zostanie oceniona następującymi narzędziami do oceny jakości badań:

- RoB2 – w przypadku badań RCT,
- AMSTAR2 – w przypadku przeglądów systematycznych,
- NICE – w przypadku badań jednoramiennych.

10. Zakres i podstawa prawna przygotowania analiz

Analizy zostaną przeprowadzone zgodnie z:

- wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (AOTMIT 2016) [1],
- zapisami Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2],
- rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3],
- zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2024) [5],
- zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM 2024) [6].

10.1. Zakres raportu HTA – główne założenia

Populacja docelowa: Dorosli pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), leczeni wcześniej inhibitorem BTK, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego [7].

Interwencja: Jaypirca (pirtobrutynib) - schemat dawkowania i sposób podania zgodnie z ChPL [8] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [7].

Komparatory:

[REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją:

- Tryb refundacji: Program Lekowy
- Wnioskowany produkt: Jaypirca (pirtobrutynib)
- Poziom odpłatności: Bezpłatnie

- Instrument dzielenia ryzyka (RSS): TAK

10.2. Zakresy poszczególnych analiz

Zakres analizy klinicznej (AKL)

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej pirtobrutynibu (produkt leczniczy Jaypirca) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), leczonych wcześniej inhibitorem BTK, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego [7].

Analiza kliniczna obejmować będzie wszystkie niezbędne komponenty:

- przegląd systematyczny baz danych w oparciu o zaprojektowaną strategię wyszukiwania w oparciu o słowa kluczowe i ich synonimy, której kwerendy dostosowane zostaną do rozpatrywanej bazy;
- w ramach wyszukiwania rozpatrywane będą internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), rejestry badań klinicznych oraz inne źródła informacji,
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa dla zdefiniowanej interwencji i komparatorów w populacji docelowej z w oparciu o istotne klinicznie punkty końcowe,
- dodatkowe analizy: ocena danych o efektywności praktycznej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, poszerzona analiza bezpieczeństwa dla interwencji.

Zakres analizy ekonomicznej (AE)

Analiza ekonomiczna obejmować będzie następujące elementy:

- ocena opłacalności stosowania wnioskowanej interwencji w zdefiniowanej populacji docelowej przeprowadzona techniką użyteczności kosztów, minimalizacji kosztów lub w formie zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych, w zależności od wyników analizy klinicznej względem komparatorów,
- perspektywa: płatnika publicznego,
- analiza podstawowa oraz analiza wrażliwości (deterministyczna oraz probabilistyczna),
- wyniki AE: ICUR/ICER, całkowite i inkrementalne koszty oraz QALY porównywanych opcji terapeutycznych w ocenianym horyzoncie analizy; cena progowa technologii wnioskowanej dla analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości,
- obliczenia będą przeprowadzone w dwóch wariantach – bez uwzględnienia mechanizmu RSS oraz z uwzględnieniem mechanizmu RSS,
- horyzont czasowy analizy: horyzont czasowy będzie wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic w wynikach zdrowotnych i kosztach pomiędzy ocenianą technologią medyczną i oraz komparatorem.
- przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano wnioskowaną technologię z komparatorami; w przypadku, gdy analiza ekonomiczna będzie miała

formę analizy użyteczności kosztów – przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny użyteczności.

Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)

- W ramach analizy wpływu na budżet wykonane zostaną następujące aktywności:
- określenie liczebności populacji docelowej,
- oszacowanie udziału w rynku wnioskowanej interwencji w populacji docelowej,
- oszacowanie wydatków/oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (oraz perspektywy wspólnej, jeśli dotyczy) w przypadku dwóch scenariuszy:
- scenariusza nowego: sytuacji, w której oceniana interwencja jest refundowana i wydawana bezpłatnie pacjentom spełniającym wnioskowane kryteria programu lekowego,
- scenariusza istniejącego: obrazującego obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii stosowanych u chorych z populacji docelowej,
- oszacowanie inkrementalnych wydatków/oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych stanowiących różnicę między prognozami dla scenariusza nowego i istniejącego

- ocena etycznych i społecznych konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu,
- horyzont czasowy analizy: co najmniej 2-letni.

11. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/wytyczne-oceny-produktow-leczniczych/> (data dostępu: 07.10.2025)
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdm20111220696> (data dostępu: 07.10.2025)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (data dostępu: 07.10.2025)
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (data dostępu: 07.10.2025)
5. Higgins J, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, <https://www.cochrane.org/> (data dostępu: 07.10.2025)
6. Mandell BF, Evidence-Based Medicine and Clinical Guidelines. Reviewed/Revised Jul 2024, <https://www.msdmanuals.com/professional/special-subjects/clinical-decision-making/evidence-based-medicine-and-clinical-guidelines> (data dostępu: 07.10.2025)
8. Charakterystyka produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib), Last updated: 25/04/2025, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.10.2025)
9. EMA, Jaypirca (pirtobrutynib), Last updated: 25/04/2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca> (data dostępu: 07.10.2025)
10. FDA, FDA grants accelerated approval to pirtobrutinib for chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma, 1 grudnia 2023 r., <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pirtobrutinib-chronic-lymphocytic-leukemia-and-small-lymphocytic> (data dostępu: 07.10.2025)
11. Sherman JP, Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321), J Clin Oncol. 2025;JCO2500166, <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO-25-00166> (data dostępu: 01.07.2025)
12. Zwrotnikraka.pl, Portal onkologiczny, Europejska Agencja Leków (EMA) – rekomendacje w onkologii, 2025, 30 czerwca 2025, <https://www.zwrotnikraka.pl/europejska-agencja-lekow-rekomendacje-onkologia/> (data dostępu: 01.07.2025)
13. Hematoonkologia.pl, Priorytety refundacyjne w hematoonkologii – TOP TEN HEMATO 2025, 11 marca 2025, <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/id/7756-priorytety-refundacyjne-w-hematoonkologii-top-ten-hemato-2025> (data dostępu: 01.07.2025)
14. ICD-10, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <https://klasyfikacje.stat.gov.pl/static/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> (data dostępu: 01.07.2025)

15. ICD-11, International Classification of Diseases 11th Revision, <https://icd.who.int/en/> (data dostępu: 01.07.2025)
16. Leksykon.pl, Przewlekła białaczka limfocytowa, <https://leksykon.com.pl/leksykon-chorob/przewlekla-bialaczka-limfocytowa/> (data dostępu: 01.07.2025)
17. Orpha.net, Częściowa delecja drugiego ramienia chromosomu 6, <https://chorobyzadkie.gov.pl/pl/print/pdf/node/13044> (data dostępu: 01.07.2025)
18. Biała Księga, Przewlekła białaczka limfocytowa, Warszawa 2017, https://prowly-uploads.s3.eu-west-1.amazonaws.com/uploads/landing_page_image/image/65419/Raport_Bia_a_Ksi_ga_PBL.pdf (data dostępu: 01.07.2025)
19. Hus I, 2.5. Przewlekła białaczka limfocytowa, Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja, 2020, Tom 6, Supl. A, 242-265, https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/70559 (data dostępu: 02.07.2025)
20. Robak T, Przewlekła białaczka limfocytowa, Interna - mały podręcznik, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.il.15.12> (data dostępu: 02.07.2025)
21. Cisiel B, Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) - od przeszłości do teraźniejszości, https://www.ptfarm.pl/download/?file=File%2FFarmacja+Polska%2F2020%2F1%2F07_SZ_Bialaczka_n.pdf (data dostępu: 02.07.2025)
22. AOTMIT, <https://www.aotm.gov.pl/>; <https://bip.aotm.gov.pl/> (data dostępu: 07.10.2025)
23. G-BA, <https://www.g-ba.de/> (data dostępu: 07.10.2025)
24. G-BA, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1199/> (data dostępu: 07.10.2025)
25. HAS, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3686205/fr/jaypirca-pirtobrutinib-leucemie-lymphoide-chronique-llc (data dostępu: 07.10.2025)
26. NCPE, <http://www.ncpe.ie/> (data dostępu: 07.10.2025)
27. NICE, <http://www.nice.org.uk/> (data dostępu: 07.10.2025)
28. NICE, Pirtobrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma after 1 or more BTK inhibitors [ID6269], Expected publication date: 29 January 2026, <https://www.nice.org.uk/guidance/nddevelopment/gid-ta11298> (data dostępu: 07.10.2025)
29. SMC, <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (data dostępu: 07.10.2025)
30. AWTTC NHS Wales, <http://www.awmsg.org/> (data dostępu: 07.10.2025)
31. ZN (ZIN), <http://www.zorginstituutnederland.nl/> (data dostępu: 07.10.2025)
32. ZN (ZIN), Brief Zorginstituut sluis kandidaten tweede helft 2025, <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2025/04/11/brief-zorginstituut-sluis-kandidaten-tweede-helft-2025> oraz <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/brief/2025/04/11/brief-zorginstituut-sluis-kandidaten-tweede-helft-2025/sluis-kandidatenbrief-tweede-helft-2025-r.pdf> (data dostępu: 07.10.2025)
33. TLV, <https://www.tlv.se/> (data dostępu: 07.10.2025)
34. PHARMAC, <https://www.pharmac.govt.nz/> (data dostępu: 07.10.2025)
35. PBAC, <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> data dostępu: 07.10.2025)
36. CDA-AMC, <http://www.cadth.ca/> (data dostępu: 07.10.2025)
37. Krajowy rejestr nowotworów, Przewlekła białaczka limfocytowa, Diagnostyka, <https://onkologia.org.pl/pl/przewlekla-bialaczka-limfocytowa-diagnostyka> (data dostępu: 03.07.2025)

38. Białopiotrowicz E, Molekularna patogeneza przewlekłej białaczki limfocytowej, *Hematologia*, 2016, tom 7, nr 4, 273–286, https://journals.viamedica.pl/hematologia_in_clinical_practice/article/download/Hem.2016.0026/38106 (data dostępu: 03.07.2025)
39. Grenda A, Cytogenetyczne i molekularne uwarunkowania agresywnej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej, *Acta Haematologica Polonica*, 2014, 45: 18-25, https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/download/83664/62820 (data dostępu: 03.07.2025)
40. Delecje ramienia długiego chromosomu 6 (del6q), <https://chorobyzrzadkie.blogspot.com/2017/01/delecje-ramienia-duglego-chromosomu-6.html> (data dostępu: 03.07.2025)
41. NCCN 2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Chronic Lymphocytic Leukaemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 3.2025, 02/04/2025, <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478> (data dostępu: 07.10.2025; rekord objęty ograniczonym dostępem)
42. Ciseł B, Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) – od przeszłości do teraźniejszości, https://www.ptfarm.pl/download/?file=File%2FFarmacja+Polska%2F2020%2F1%2F07_S2_Bialaczka_n.pdf (data dostępu: 03.07.2025)
43. Warzocha K, Przewlekła białaczka limfocytowa, *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 2: 37–46, https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/9267/7887 (data dostępu: 03.07.2025)
44. Eichhorst B, ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Jan;32(1):23-33, <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-chronic-lymphocytic-leukaemia> (data dostępu: 03.07.2025)
45. BHS, Walewska R, Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2022 Jun;197(5):544-557, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18075> (data dostępu: 03.07.2025)
46. Pilonis H, Przewlekła białaczka limfocytowa - prof. Iwona Hus o leczeniu, [cowzdrowiu.pl](https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/przewlekla-bialaczka-limfocytowa-prof-iwona-hus-o-leczeniu), 2022, <https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/przewlekla-bialaczka-limfocytowa-prof-iwona-hus-o-leczeniu> (data dostępu: 03.07.2025)
47. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/WHO, Interna, Mały podręcznik, https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 (data dostępu: 03.07.2025)
48. Skala sprawności ECOG, <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/skale/119778,skala-ecog> (data dostępu: 03.07.2025)
49. Hus I, Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2025 roku — Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL, *Acta Haematol Pol* 2025, https://journals.viamedica.pl/hematologia_educacja/article/view/106710 (data dostępu: 04.07.2025)
50. Eichhorst B, *Annals of Oncology*, 2024, 35(9): 762-768, eUpdate: Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations, <https://www.esmo.org/guidelines/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations2> (data dostępu: 04.07.2025)
51. ONKOPEDIA, September 2025 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html> (data dostępu: 04.07.2025)
52. Medycyna praktyczna, Badania immunofenotypu komórek hematopoezy, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.VI.C.7> (data dostępu: 14.07.2025)
53. Onkologiczne Centrum Kryzysowe, Czym jest i jakie daje objawy przewlekła białaczka limfocytowa?, <https://centrumkryzysowe.org.pl/przewlekla-bialaczka-limfocytowa/czym-jest-i-jakie-objawy-moze-dac-przewlekla-bialaczka-limfocytowa/> (data dostępu: 14.07.2025)

54. DKMS, O nowotworach krwi, <https://www.dkms.pl/dawka-wiedzy/o-nowotworach-krwi> (data dostępu: 14.07.2025)
55. Hematoonkologia.pl, CLL-IPI – międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, <https://hematoonkologia.pl/kalkulator-hematologa/ctl-ipi> (data dostępu: 15.07.2025)
56. International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL-IPI), <https://www.mdcalc.com/calc/4054/international-prognostic-index-chronic-lymphocytic-leukemia-ctl-ipi> (data dostępu: 15.07.2025)
57. EMJ, TP53 Mutations: Key to CLL Progression and Treatment, <https://www.emjreviews.com/hematology/news/tp53-mutations-key-to-ctl-progression-and-treatment/> (data dostępu: 15.07.2025)
58. Hwang SR, Treatment Patterns and Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Mutations, *Blood* 2022, 140 (Supplement 1): 12390–12392, <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/12390/492380/Treatment-Patterns-and-Outcomes-of-Patients-with> (data dostępu: 15.07.2025)
59. Kordecka A., Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. HTARegistry, Kraków 2022, <https://htaregistry.pl/2022/wp-content/uploads/Wykorzystanie-zastepczych-punktow-koncowych-HEMATOONKOLOGIA.pdf> (data dostępu: 16.07.2025)
60. Efficacy Endpoints in Oncology Clinical Trials, <https://www.quanticate.com/blog/efficacy-endpoints-in-oncology-studies> (data dostępu: 16.07.2025)
61. Beauchemin C, Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol.* 2015;22(3):e148-56, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4462536/> (data dostępu: 16.07.2025)
62. Yao Y, The global burden and attributable risk factors of chronic lymphocytic leukemia in 204 countries and territories from 1990 to 2019: analysis based on the global burden of disease study 2019. *Biomed Eng Online.* 2022;21(1):4, <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-021-00973-6> (data dostępu: 16.07.2025)
63. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Am J Hematol.* 2025;100(3):450-480, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.27546> (data dostępu: 17.07.2025)
64. Co to są inhibitory kinaz tyrozynowych?, <https://onkosnaiper.pl/warto-wiedziec/co-to-sa-inhibitory-kinaz-tyrozynowych/> (data dostępu: 17.07.2025)
65. Differences in Mechanism of Action and Selectivity of Covalent and Non-Covalent BTK Inhibitors: European Medical Journal 2022, <https://www.emjreviews.com/wp-content/uploads/2022/12/Differences-in-Mechanism-of-Action-and-Selectivity-of-Covalent-and-Non-Covalent-BTK-Inhibitors.pdf> (data dostępu: 17.07.2025)
66. Tam C, BTK Inhibitors in CLL: second-generation drugs and beyond. *Blood Adv.* 2024;8(9):2300-2309, <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/8/9/2300/515303/BTK-Inhibitors-in-CLL-second-generation-drugs-and> (data dostępu: 17.07.2025)
67. Modern Healthcare Institute, Nowotwory układu chłonnego RAPORT, Warszawa, 2023, ISBN 978-83-968652-0-5, <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2023/09/05-raport-chloniaki-www-final.pdf> (data dostępu: 28.07.2025)
68. Giannopoulos K, Przewlekła białaczka limfocytowa – sytuacja pacjentów jest lepsza. *Kurier Medyczny.* 2023;(5), <https://www.termedia.pl/Przewlekla-bialaczka-limfocytowa-sytuacja-pacjentow-jest-lepsza,147,51672,0,0.html> (data dostępu: 28.07.2025)

69. Hematoonkologia.pl, Życie z przewlekłą białaczką limfocytową, 6 września 2024, <https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/aktualnosci/id/7257-zycie-z-przewlekla-bialaczka-limfocytowa> (data dostępu: 28.07.2025)
70. Fundacja OnkoCafe - Razem Lepiej, Abc pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową czyli krótki przewodnik obsługi choroby, https://hematoonkologia.pl/uploads/artikuly/ABC_poradnik_pacjenta_z_pbl.pdf (data dostępu: 28.07.2025)
71. Czym jest nawrót przewlekłej białaczki limfocytowej?, <https://centrumkryzysowe.org.pl/przewlekla-bialaczka-limfocytowa/wznova-pbl/> (data dostępu: 28.07.2025)
72. Kater AP, Relapsed/refractory CLL: the role of allo-SCT, CAR-T, and T-cell engagers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2024(1):474-481, <https://ashpublications.org/hematology/article-lookup/dol/10.1182/hematology.2024000570> (data dostępu: 28.07.2025)
73. Yang X, Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Costs of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma in the US, Oncologist. 2024;29(3):e360-e371, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/ PMID/38280190/> (data dostępu: 28.07.2025)
74. Wang H, The resistance mechanisms and treatment strategies of BTK inhibitors in B-cell lymphoma, Hematol Oncol. 2021;39(5):605-615, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/ PMID/34651865/> (data dostępu: 28.07.2025)
75. Munir T, Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 2019;94(12):1353-1363, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/ PMID/36899718/> (data dostępu: 28.07.2025)
76. Mato AR, Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. Am J Hematol. 2018;93(11):1394-1401, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/ PMID/30132965/> (data dostępu: 28.07.2025)
77. Mato AR, Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. Haematologica. 2018;103(5):874-879, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/ PMID/29419429/> (data dostępu: 28.07.2025)
78. Opinia nr 51/2020 z dnia 14 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zydelig (Idelalizyb) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlaceniamz/2020/089/REK/Rdtt_51_2020_Zydelig.pdf (data dostępu: 28.07.2025)
79. Huntington SF, Real-World Treatment Patterns and Outcomes after Ibrutinib Discontinuation Among Elderly Medicare Beneficiaries with Chronic Lymphocytic Leukemia: An Observational Study. Blood 2022;140(Supplement 1):7939-40, <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/7939/487494/Real-World-Treatment-Patterns-and-Outcomes-after> (data dostępu: 28.07.2025)
80. Dertigeas C, FIRE Investigators Group. Final results on effectiveness and safety of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia from the non-interventional FIRE study. Ann Hematol. 2025;104(2):1079-1093, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/ PMID/38443660/> (data dostępu: 28.07.2025)
81. Mato AR, Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023 Jul 6;389(1):33-44, https://www.nejm.org/dol/10.1056/NEJMoa2300696?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed (data dostępu: 28.07.2025)
82. Bennett R, Unresolved questions in selection of therapies for treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. J Hematol Oncol. 2023;16(1):72, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/ PMID/37422670/> (data dostępu: 28.07.2025)
83. Doherty K, Pirtobrutinib Adds Effective Option to CLL Treatment Landscape, Underscoring Treatment Selection Considerations, Commentary/Article, June 6, 2025, <https://www.onclive.com/view/pirtobrutinib-adds-effective-option-to-cll-treatment-landscape-underscoring-treatment-selection-considerations> (data dostępu: 28.07.2025)

84. Eek D, Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1609-21, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC27601886/> (data dostępu: 28.07.2025)
85. Gu D, Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies. *Journal of Hematology & Oncology* 2021;14(1):40, <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-021-01049-7> (data dostępu: 28.07.2025)
86. Hwang S, P632: Comparison of treatment-emergent adverse events of acalabrutinib and zanubrutinib in clinical trials in B-cell malignancies: a systematic review and meta-analysis. *HemaSphere* 2023;7(S3):e47546cf, https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2023/08003/p632_comparison_of_treatment_emergent_adverse.532.aspx (data dostępu: 28.07.2025)
87. IHT, HEMATOLOGIA – 2025 rok, Aktualny stan refundacji i najpilniejsze potrzeby. Pilotaż Krajowej Sieci Hematologicznej. Parlamentarny Zespół ds. hematologii, posiedzenie w dniu 23.04.2025, https://orka.sejm.gov.pl/opinie10.nsf/dok?OpenAgent&1133_20250423 (data dostępu: 28.07.2025)
88. Jain P, Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. *Cancer*. 2017;123(12):2268-2273, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC28171709/> (data dostępu: 28.07.2025)
89. Janssens A, Effectiveness and Safety of Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia in Routine Clinical Practice: 3-Year Follow-up of the Belgian Ibrutinib Real-World Data (BIRD) Study. *Clin Hematol Int*. 2022;4(4):133-143, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC36227519/> (data dostępu: 28.07.2025)
90. Krackeler M, Real-world treatment patterns and outcomes of zanubrutinib in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic leukemia (CLL/SLL). *Journal of Clinical Oncology* 2024;42(16 suppl), Poster session 11158, https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.11158 (data dostępu: 28.07.2025)
91. Luo J, P81922: The first report of real-world outcomes of zanubrutinib monotherapy in chronic lymphocytic leukemia. *HemaSphere* 2023;7(Suppl) : e44440b6, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10430336/> (data dostępu: 28.07.2025)
92. Mato AR, A clinical practice comparison of patients with chronic lymphocytic leukemia with and without deletion 17p receiving first-line treatment with ibrutinib. *Haematologica*. 2022;107(11):2630-2640, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC35443563/> (data dostępu: 28.07.2025)
93. Mauro FR, Real-World Outcome of Treatment with Single-Agent Ibrutinib in Italian Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Results of the EVIDENCE Study. *Cancers (Basel)*. 2024;16(6):1228, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC38539561/> (data dostępu: 28.07.2025)
94. Molica S, The Use of Ibrutinib in Italian CLL Patients Treated in a Real-World Setting (EVIDENCE): A Preliminary Report. *Blood* 2021;138 (Supplement 1): 4684-84, <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/4684/482314/The-Use-of-ibrutinib-in-Italian-CLL-Patients> (data dostępu: 28.07.2025)
95. Molica S, Advancements in the Treatment of CLL: The Rise of Zanubrutinib as a Preferred Therapeutic Option. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3737, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC37509398/> (data dostępu: 28.07.2025)
96. Naikoda S, Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2023;200(2):137-149, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC36029036/> (data dostępu: 28.07.2025)
97. Nunes RAB, Three-year cardiovascular and non-cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia or small cell lymphocytic lymphoma treated with Bruton tyrosine kinase inhibitors acalabrutinib or ibrutinib: a real-world analysis. *Ann Hematol*. 2024;103(11):4613-4620, <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-024-05921-7> (data dostępu: 28.07.2025; rekord objęty ograniczonym dostępem)

98. Roeker LE, Real-world comparative effectiveness of acalabrutinib and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2023;7(16):4291-4301, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9325877/> (data dostępu: 28.07.2025)
99. Seymour JF, Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1107-1120, https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1713976?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov (data dostępu: 28.07.2025)
100. St-Pierre F, Use of BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): A Practical Guidance. *Blood Lymphat Cancer.* 2022;12:81-98 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9325877/> (data dostępu: 28.07.2025)
101. Wang ML, Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2023;41(24):3988-3997, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9325877/> (data dostępu: 28.07.2025)
102. Yan Y, Real-world treatment patterns, discontinuation and clinical outcomes in patients with B-cell lymphoproliferative diseases treated with BTK inhibitors in China. *Front Immunol.* 2023;14:1184395, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9325877/> (data dostępu: 28.07.2025)
103. Prescott J, Prevalence of Resistance-Associated Bruton Tyrosine Kinase (BTK) C481 Mutations By Prior Treatment Status Among Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): A Real-World Observational Study. *Blood* (2023) 142 (Supplement 1): 4649, <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/4649/503739/Prevalence-of-Resistance-Associated-Bruton> (data dostępu: 28.07.2025)
104. HematoKoalicja, Raport o sytuacji pacjentów hematologicznych w Polsce, Kraków/Warszawa 2022, https://hematoonkologia.pl/uploads/artykuly/Raport_dotyczacy_sytuacji_pacjentow_hematoonkologicznych_w_Polsce.pdf (data dostępu: 29.07.2025)
105. Gentry E, Physical, Psychological, Social, and Spiritual Well-Being of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Their Caregivers: A Scoping Review. *J Oncol Nav Surviv.* 2021;12(6):182-191, <https://www.jons-online.com/issues/2021/june-2021-vol-12-no-6/physical-psychological-social-and-spiritual-well-being-of-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia-and-their-caregivers-a-scoping-review> (data dostępu: 29.07.2025)
106. Chronic Lymphocytic Leukemia: Real World and QoL Evidence With BTKI, February 8, 2023, <https://www.onclive.com/view/chronic-lymphocytic-leukemia-real-world-and-qol-evidence-with-btki> (data dostępu: 29.07.2025)
107. Ou Y, 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.* 2022;12:840616, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9325877/> (data dostępu: 29.07.2025)
108. RPL, Rejestr produktów leczniczych, <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (data dostępu: 20.08.2025)
109. Charakterystyka produktu leczniczego dla leku Zydelig (idelalizyb), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 20.08.2025)
110. Charakterystyka produktu leczniczego dla leku Bendamustine Accord, 2,5 mg/mL, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32942/characteristic> (data dostępu: 20.08.2025)
111. Charakterystyka produktu leczniczego Riximyo (Rituximabum), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 20.08.2025)
112. Charakterystyka produktu leczniczego Venclyxto (venetoklaks), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 20.08.2025)

113. ZUS, Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS, <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (data dostępu: 21.08.2025)
114. ZUS, Orzecznictwo lekarskie, <https://psz.zus.pl/kategorie/orzecznictwo-lekarskie> (data dostępu: 21.08.2025)
115. AOTMIT, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego "ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)". Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.2.2016. Data ukończenia 1 kwietnia 2016 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf (data dostępu: 21.08.2025)
116. AOTMIT, Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”. Analiza weryfikacyjna. nr OT.423.1.37.2023. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/104/AWA/2023%2010%2018%20OT%20AWA%20Calquence%20BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 21.08.2025)
117. Didkowska J, Morbidity and mortality of patients with chronic lymphocytic leukemia in Poland between 1999 and 2013. Hematology in Clinical Practice 2016; 7, 2: 108–116, https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/49467 (data dostępu: 21.08.2025)
118. Krajowy Rejestr Nowotworów. <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (data dostępu: 21.08.2025)
119. Lech-Maranda E, 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 Haematologica Polonica 2022; 53, 2: 112–132, https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/AHP.2022.0011 (data dostępu: 21.08.2025)
120. Główny Urząd Statystyczny. Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2022 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2022-roku,7,19.html> (data dostępu: 21.08.2025)
121. Charakterystyka produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2025)
122. Jain N, Real-World Use and Outcomes of Therapies, Including Venetoclax-Based Treatments, after Discontinuation of a Covalent BTK Inhibitor in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Blood (2023) 142 (Supplement 1): 5152, <https://doi.org/10.1182/blood-2023-185758> (data dostępu: 21.08.2025)

125. Jamrozik K, Przewlekła białaczka limfocytowa, Wielka Internia. Hematologia, <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/598.przewlekla-bialaczka-lmfocytowa> (data dostępu: 01.07.2025)

12. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny – główne założenia i kierunki analiz HTA.....	11
Tabela 2. Delecje części ramion chromosomów - opis [125, 17, 38, 39, 40]	15
Tabela 3. Etapy postępowania w przypadku podejrzenia przewlekłej białaczki limfocytowej [49, 51]	17
Tabela 4. Diagnostyka dodatkowa CLL przed rozpoczęciem terapii [49, 51]	18
Tabela 5. Klasyfikacje Rala i Bineta [49]	20
Tabela 6. Powikłania w CLL [19, 20]	24
Tabela 7. Czynniki wysokiego ryzyka CLL [18]	26
Tabela 8. Czynniki prognostyczne CLL* [41]	27
Tabela 9. Chorobowość: liczebność pacjentów (kod ICD-10: C91.1; dane NFZ za lata 2024-2022)	29
Tabela 10. Umieralność na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013 na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów	30
Tabela 11. Absencja choroby pacjentów ubezpieczonych w ZUS z rozpoznaniem ICD-10 C91 i C91.1 [113]	35
Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznai ICD-10: C91 i C91.1 [114]	35
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C91 i C91.1 [114]	36
Tabela 14. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznai ICD-10: C91 i C91.1 [114]	37
Tabela 15. Inhibitory BTK – różnice [64, 66, 67]	43
Tabela 16. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2025 roku — Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL [49]	45
Tabela 17. Wybrane zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia CLL, nawrotowej/opornej	48
Tabela 18. Charakterystyka produktu leczniczego Jaypirca (pirtobrutynib) [8]	61
Tabela 19. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych dla ocenianej interwencji	65
Tabela 20. Opis i uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji	87
Tabela 21. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/WHO* [47, 48]	89
Tabela 22. Charakterystyka wenetoklaksu opracowana na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dla Venclyxto (Wenetoklaks) [112] oraz w oparciu o dane z rejestru produktów leczniczych [108]	91
Tabela 23. Charakterystyka rytuksymabu opracowana na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dla Riximyo (Rituximabum) [111] oraz w oparciu o dane z rejestru produktów leczniczych [108]	93
Tabela 24. Charakterystyka idelalazybu opracowana na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dla Zydello (idelalazyb) [109] oraz w oparciu o dane z rejestru produktów leczniczych [108]	97
Tabela 25. Charakterystyka bendamustyny opracowana na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dla Bendamustine Accord (Bendamustyny chlorowodorek) 2,5 mg/mL, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [110] oraz w oparciu o dane z rejestru produktów leczniczych [108]	98

Spis rysunków

Rysunek 1. Przewlekła białaczka limfocytowa [18]	13
Rysunek 2. Budowa zdrowej krwi i krwi pacjenta chorego na białaczkę [54]	14
Rysunek 3. Czynniki ryzyka CLL (rys. na podstawie [49, 51, 53, 62])	16
Rysunek 4. Algorytm cytometrycznej diagnostyki różnicowej CLL i chłoniaków B-komórkowych [49]	19
Rysunek 5. Przewlekła białaczka limfocytowa - objawy [54].....	22
Rysunek 6. Leczenie nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej (pol. skrót: RR PBL, ang. <i>relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia</i> , ang. skrót: RR CLL) w zależności od wcześniejszej terapii [49]	47
Rysunek 7. Ograniczenia i potrzeby pacjentów z CLL – podsumowanie (opracowanie własne)	57
Rysunek 8. Wskaźnik liczby hematologów i ośrodków hematologicznych w Polsce – opracowanie własne za [87].....	58
Rysunek 9. NCCN 2025: Sugerowane schematy leczenia CLL/SLL bez mutacji del(17p)/TP53 [41].....	89
Rysunek 10. NCCN 2025: Sugerowane schematy leczenia CLL/SLL z mutacją del(17p)/TP53 [41].....	90
Rysunek 11. ESMO 2024: Leczenia nawrotowej i opornej przewlekłej białaczki limfocytowej [50].....	90
Rysunek 12. Onkopedia 2024: Algorytmy leczenia CLL w przypadku nawrotu i oporności [51].....	91

13. Załączniki

13.1. Uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji

Tabela 20. Opis i uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji

Organizacja, kraj, rok wydania rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie rekomendacji
G-BA [24]	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK)	1. Decyzja G-BA dotycząca dodatkowej korzyści G-BA podzielił pacjentów na dwie główne populacje w zależności od ich wcześniejszego leczenia: A) Dorosli pacjenci z nawrotową lub oporną CLL, leczeni wcześniej inhibitorem BTK, ale nie byli leczeni inhibitorem BCL-2: - Decyzja: Dodatkowa korzyść nie została udowodniona. - Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił odpowiednich danych umożliwiających ocenę dodatkowej korzyści w tej grupie pacjentów (brak porównania z właściwym komparatorem - VENC) B) Dorosli pacjenci z nawrotową lub oporną CLL, leczeni wcześniej inhibitorem BTK oraz inhibitorem BCL-2: - Dla tej populacji G-BA określił jako komparator zindywidualizowaną terapię porównawczą (idelalizyb + rytuksymab, wenetoklaksem + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab). - Decyzja: Stwierdzono przesłankę do istnienia niewielkiej dodatkowej korzyści klinicznej z leczenia pirtobrutynibem. - Uzasadnienie: G-BA stwierdził, że pirtobrutynib wykazał statystycznie istotne korzyści w porównaniu do terapii kontrolnej w zakresie bezpieczeństwa - dotyczyło to ciężkich zdarzeń niepożądanych a także mniejszej liczby przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. - W zakresie całkowitego przeżycia (OS) nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy. - Wiarygodność stwierdzonej niewielkiej dodatkowej korzyści została sklasyfikowana jako „przesłanka” ze względu na niepewność w danych.
HAS [25]	Pirtobrutynib w leczeniu pacjentów dorosłych z nawracającą lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem BTK jak i wenetoklaksem (ang. <i>double refractory</i>).	Pozytywna opinia Haute Autorité de santé (HAS), francuskiej agencji oceniającej technologie medyczne, z 10 września 2025 roku dotycząca leku JAYPERCA (pirtobrutynib), odnosi się do refundacji wyłącznie w przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową i oporną CLL, którzy byli wcześniej leczeni zarówno inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), jak i wenetoklaksem (podwójnie oporni, ang. <i>double refractory</i>). Mimo wykazania wyższości leku w zakresie przeżycia wolnego od progresji w badaniu BRUIN-CLL 321 w porównaniu z idelalizybem + rytuksymabem lub bendamustyną + rytuksymabem, Komisja ds. Przejrzystości uznała, HAS uznała wartość medyczną leku za umiarkowaną niemniej jednak lek nie zapewnia dodatkowej korzyści klinicznej w porównaniu do dostępnych opcji

Organizacja, kraj, rok wydania rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie rekomendacji
		terapeutycznych (ASMR V). Decyzja ma na celu wypełnienie istniejącej luki terapeutycznej, mimo że lek nie wykazał przewagi klinicznej nad dotychczas stosowanymi terapiami.
NICE [28]	Pirtobrutynib w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) lub chłoniaka limfocytowego małych komórek (SLL) po podaniu 1. lub więcej inhibitorów BTK [ID6269]	Decyzja: Proces w toku Przewidywana data publikacji decyzji: 29 stycznia 2026 r. Przewiduje się, że temat będzie ważny dla pacjentów, opiekunów, specjalistów i zdrowia publicznego, aby zapewnić korzyści kliniczne, wyeliminować nierówności w stosowaniu i pomóc im w jak najlepszym wykorzystaniu zasobów NHS.
ZN (ZIN) [32]	Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)	Decyzja: Proces w toku Przewidywana data publikacji: pierwsza połowa 2025 r. W dniu 14 października 2024 r. przedstawiono listę 8. kandydatów do objęcia systemem „sluis” w pierwszej połowie 2025 r., w tym m.in. lek pirtobrutynib. Sluis, pol. „śluza”, to holenderski mechanizm kontroli dostępu do refundacji nowych, drogich leków. Lek po dopuszczeniu do obrotu nie jest od razu refundowany, zostaje umieszczony w systemie „sluis” dopóki nie zostanie przeprowadzona ocena jego wartości klinicznej i kosztowej przez Zorginstituut Nederland. • Lek: Pirtobrutynib. • Wskazanie: Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL). • Umieszczony w systemie „sluis” (nl. <i>In de sluis geplaatst</i>): <i>Sluisadvies</i> (tłum. pol. „Zalecenie”) wydane przez Zorginstituut Nederland. • Objasnienie/Uzasadnienie (nl. <i>Toelichting</i>): Pełna dokumentacja nie została jeszcze złożona w Zorginstituut Nederland.

13.2. Opis stosowanych skal i testów

Tabela 21. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/WHO* [47, 48]

Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

* Skala ECOG (pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, ale stosowana też w geriatрії i psychiatрії lub innych ciężkich i przewlekłych chorobach. Według mianownictwa WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda lub skalą Zubroda-ECOG-WHO [47, 48].

13.3. Algorytmy leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w przypadkach nawrotu i oporności

Rysunek 9. NCCN 2025: Sugerowane schematy leczenia CLL/SLL bez mutacji del(17p)/TP53 [41]

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2025
Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

[NCCN Guidelines](#)
[Table of Contents](#)
[Data](#)

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{1,2,3}
CLL/SLL Without del(17p)/TP53 Mutation
(alphabetical by category)

SECOND-LINE OR SUBSEQUENT THERAPY⁴

Preferred Regimens

- BCL2-containing regimen
 - Venetoclax^{1,2} + obinutuzumab
- cBTKi-based regimens
 - Acalabrutinib^{1,2,3} (category 1)
 - Zanabrutinib^{1,2,3} (category 1)
- ncBTKi-based regimen
 - Pirtobrutinib (resistance or intolerance to prior cBTKi-based regimens)

Other Recommended Regimens

- BCL2-containing regimens
 - Venetoclax^{1,2} + rituximab (category 1)
 - Venetoclax^{1,2}
 - Venetoclax^{1,2} + (brutinib^{2,3,4} (category 2B))
- cBTKi-based regimen
 - Brutinib^{1,2,3} (category 1)

¹Venetoclax is anti-CD20 mAb (venetoclax is preferred) is a treatment option for relapse after a period of remission.

THERAPY FOR RELAPSED OR REFRACTORY DISEASE
AFTER PRIOR BTKI-BASED AND BCL2-CONTAINING REGIMENS⁴

Preferred Regimens

- Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy
- Lisocabtagene maraleucel (CD19-directed)¹
- ncBTKi-based regimen¹
- Pirtobrutinib (if not previously given)

Other Recommended Regimens

- PdTKi-based regimens¹
 - Duvallatib
 - Ibalizitib² + rituximab
- PCR^{2,3}
- Lenalidomide² + rituximab
- Obinutuzumab
- Bendamustine² + rituximab² (category 2B for patients ≥65 y or patients <65 y with significant comorbidities)
- NDMP + anti-CD20 mAb² (category 2B)

Rysunek 10. NCCN 2025: Sugerowane schematy leczenia CLL/SLL z mutacją del(17p)/TP53 [41]

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS ^{a,b,c,d} CLL/SLL With del(17p)/TP53 Mutation (alphabetical by category)		
OT is not recommended since del(17p)/TP53 mutation is associated with low response rates.		
FIRST-LINE THERAPY ^e		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• BCL2i-containing regimens • Venetoclax^{1,2} ± obinutuzumab • Venetoclax^{1,2} ± acalabrutinib ± obinutuzumab • cBTKi-based regimens • Acalabrutinib^{1,2} ± obinutuzumab • Zanubrutinib³	• BCL2i-containing regimens • Venetoclax^{1,2} ± ibrutinib^{1,2} • cBTKi-based regimens • Ibrutinib^{1,2,3}	• Consider when cBTKi and BCL2i are not available or contraindicated or rapid disease debulking needed • HDMP + anti-CD20 mAb⁴ • Obinutuzumab
SECOND-LINE OR SUBSEQUENT THERAPY ^e		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	
• BCL2i-containing regimen • Venetoclax^{1,2} ± obinutuzumab • cBTKi-based regimens • Acalabrutinib^{1,2} (category 1) • Zanubrutinib^{3,4} (category 1) • ncBTKi-based regimen • Pirtobrutinib (resistance or intolerance to prior cBTKi-based regimens)	• BCL2i-containing regimens • Venetoclax^{1,2} ± rituximab (category 1) • Venetoclax^{1,2} ± ibrutinib^{1,2,3,4} (category 2B) • cBTKi-based regimen • Ibrutinib^{1,2} (category 1)	
^a Venetoclax + anti-CD20 mAb (obinutuzumab preferred) is a treatment option for relapse after a period of remission.		
THERAPY FOR RELAPSED OR REFRACTORY DISEASE AFTER PRIOR BTKi-BASED AND BCL2i-CONTAINING REGIMENS ^e		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	
• Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy • Lisocabtagene marovec cell (CD19-directed)¹ • ncBTKi-based regimen² • Pirtobrutinib (if not previously given)	• HDMP-based regimens³ (in alphabetical order by category) • Duvelisib • Isatuximab⁴ ± rituximab • Alemtuzumab⁴ ± rituximab • HDMP + anti-CD20 mAb • Lenalidomide⁵ ± rituximab	

Rysunek 11. ESMO 2024: Leczenia nawrotowej i opornej przewlekłej białaczki limfocytowej [50]

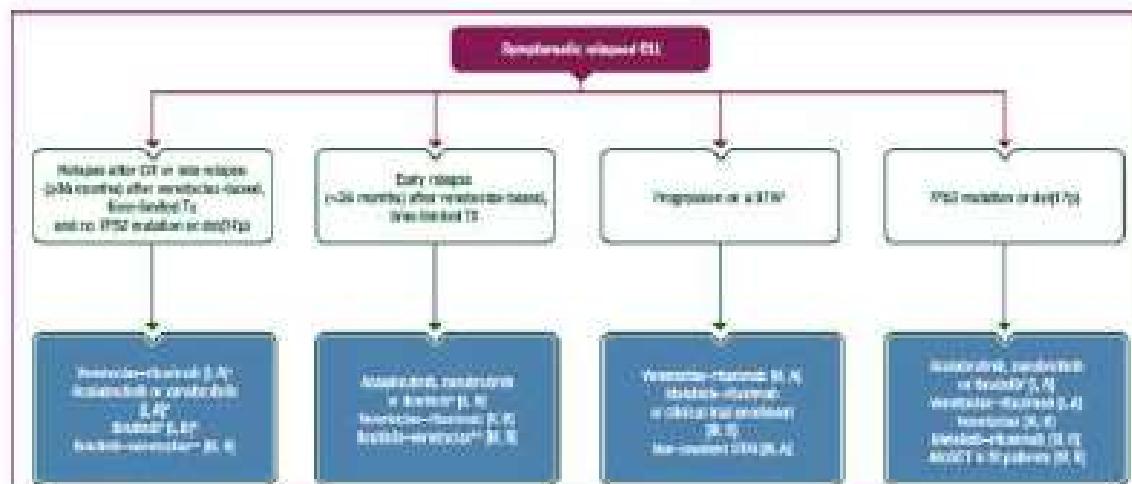


Figure 2. Relapse therapy.

Abbrev: algorithm; binomalel, binomalel systemic anticancer therapy or their combination; white, white aspects of management and non-treatment aspects; venetoclax, allogeneic stem cell transplantation; BTKi, Bruton's tyrosine kinase inhibitor; OT, chemotherapy; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; del, deletion; CAR, chimeric antigen receptor; FDA, Food and Drug Administration; Tc, treatment.

^aFor relapse after OT, BTKi, or venetoclax-rituximab should be considered equally, depending on comorbidities, comorbidities, access and preference.

^bPatients should be considered carefully individually in older patients with certain comorbidities.

^cSee EMA approval, not FDA approved in relapse.

^dIf a patient relapses after prior treatment with a BTKi, which was stopped due to side effects, changing to a different BTKi or re-challenging could be considered (B, C).

Parametr	Opis
	Tabletki powlekane dostarczane są w pudełkach tekturowych zawierających 10 lub 14 tabletek (w blisterach po 2 tabletki). Venclyxto 50 mg tabletki powlekane Tabletki powlekane dostarczane są w pudełkach tekturowych zawierających 5 lub 7 tabletek (w blisterach po 1 tabletkę). Venclyxto 100 mg tabletki powlekane Tabletki powlekane dostarczane są w pudełkach tekturowych: - zawierających 7 (w blisterach po 1 tabletkę) lub 14 tabletek (w blisterach po 2 tabletki), lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 112 tabletek [4 x 28 tabletek (w blisterach po 4 tabletki)] - zawierających 360 tabletek (3 butelki, każda po 120 tabletek). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Sposób podawania	Produkt Venclyxto tabletki powlekane przeznaczony jest do podawania doustnego. Należy poinformować pacjentów, aby połkali tabletki w całości popijając wodą, codziennie o mniej więcej tej samej porze. Tabletki należy przyjmować podczas posiłku, aby uniknąć ryzyka braku skuteczności. Tabletek nie należy rozgryzać, kruszyć lub łamać przed połyknięciem. W trakcie fazy miaroczkowania dawki, wenetoklaksa należy przyjmować rano, aby ułatwić wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych. Podczas leczenia wenetoklaksem należy unikać spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewilek (gorzkich) i karamboli (oskolan pospolity) oraz ich przetworów.
Wskazania	Produkt Venclyxto w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia, CLL</i>). Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL: - u dorosłych pacjentów z obecnością delecji 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 delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. Produkt Venclyxto w skojarzeniu z lekiem hipometylującym jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (OBS, ang. <i>acute myeloid leukaemia, AML</i>), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.
Data ważności pozwolenia	-
Typ procedury	CEN
Numer pozwolenia	EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 tabletek)

Parametr	Opis
	EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tabletek) EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 tabletek) EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tabletek) EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 tabletek) EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tabletek) EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tabletek) EU/1/16/1138/008 (100 mg, 360 tabletek)
Kraj wytwórcy lub importera	Niemcy
Kategoria dostępności	RpZ
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 sierpnia 2023
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	14/01/2025

Tabela 23. Charakterystyka rytuksymabu opracowana na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dla Riximyo (Rituximabum) [111] oraz w oparciu o dane z rejestru produktów leczniczych [108]

Parametr	Opis
Nazwa produktu leczniczego, substancja czynna	Riximyo (Rituximabum)
Nazwa powszechnie stosowana	Rituximabum
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skonjugowane z lekami
Kod ATC	L01FA01
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Podmiot odpowiedzialny/ Importer równoległy	Sandoz GmbH
Rodzaj i zawartość opakowania	Flotka 10 ml: Flotki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku butylowego, zawierające 100 mg rytuksymabu w 10 ml roztworu. Opakowanie zawiera 2 lub 3 flotki. Flotka 50 ml: Flotki z przezroczystego szkła typu I z korkiem z kauczuku butylowego, zawierające 500 mg rytuksymabu w 50 ml roztworu. Opakowanie zawiera 1 lub 2 flotki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Sposób podawania	Wszystkie wskazania Produkt Riximyo jest przeznaczony do podania dożylnego. Przygotowany roztwór produktu leczniczego Riximyo należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa. Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z NHL należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu szoku na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny

Parametr	Opis
	nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki 10 piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków. Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (IRR) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów. Dorośli pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi, przewlekłą białaczką limfocytową, reumatoidalnym zapaleniem stawów, pęcherzycą zwykłą, dorośli pacjenci oraz dzieci i młodzież z złaminiakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) <i>Pierwsze podanie</i> Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/podz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/podz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/podz. <i>Kolejne podania</i> Kolejne dawki produktu leczniczego Riximyo można podawać z szybkością początkową wlewu dożylnego 100 mg/podz. i zwiększać o 100 mg/podz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/podz. Chłoniaki nieziarnicze – pacjenci z grupy dzieci i młodzieży <i>Pierwsze podanie</i> Zalecana prędkość początkową wlewu jest 0,5 mg/kg/podz. (maksymalnie 50 mg/podz.); można ją zwiększać o 0,5 mg/kg/podz. co 30 minut, jeżeli u pacjenta nie wystąpią reakcje nadwrażliwości ani reakcje na wlew, do maksymalnej prędkości 400 mg/podz. <i>Kolejne podania</i> Kolejne dawki produktu leczniczego Riximyo można podawać z prędkością początkową wlewu dożylnego 1 mg/kg/podz. (maksymalnie 50 mg/podz.) i zwiększać o 1 mg/kg/podz. co kolejne 30 min do prędkości maksymalnej 400 mg/podz. Pacjenci dorośli – tylko chłoniaki nieziarnicze (NHL) i przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) Jeżeli u pacjenta w czasie trwania pierwszego cyklu nie obserwowano zależnych od wlewu zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4., w ramach drugiego cyklu można podać 90-minutowy wlew w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid. Początkową prędkość wlewu dostosować tak, aby przez pierwsze 30 minut pacjent otrzymał 20% całkowitej dawki. Pozostałe 80% całkowitej dawki podać w ciągu kolejnych 60 minut. W przypadku dobrej tolerancji 90-minutowego wlewu w drugim cyklu taką samą prędkość wlewu można

Parametr	Opis
	zastosować podczas dalszego leczenia (aż do cyklu 6. lub 8.). Pacjenci, którzy mają klinicznie istotną chorobę układu sercowo-naczyniowego, w tym zaburzenia rytmu serca lub mieli ciężkie reakcje związane z wlewem rytuksymabu lub wcześniej stosowanego innego leku biologicznego nie powinni mieć podawanego leku we wlewie z większą szybkością. Reumatoidalne zapalenie stawów Alternatywny schemat podawania, kolejnych wlewów 71 Jeżeli u pacjenta w czasie trwania pierwszego lub kolejnych wlewów produktu leczniczego Riximyo w dawce 1000 mg, wcześniej stosowanych zgodnie ze standardowym schematem, nie obserwowano ciężkich zależnych od wlewu zdarzeń niepożądanych, to drugi i kolejne wlewy mogą być podawany z większą szybkością z użyciem roztworu leku o takim samym stężeniu jak we wcześniejszych wlewach (4 mg/ml w objętości 250 ml). Początkowa prędkość wlewu powinna wynosić 250 mg/godzinę przez pierwsze 30 min, a następnie 600 mg/godzinę przez kolejne 90 minut. W przypadku dobrej tolerancji ten sposób podawania leku może być stosowany w kolejnych wlewach i cyklach leczenia. Pacjenci, którzy mają klinicznie istotną chorobę układu sercowo-naczyniowego, włączając w to zaburzenia rytmu serca lub mieli ciężkie reakcje związane z wlewem rytuksymabu lub wcześniej stosowanego innego leku biologicznego nie powinni mieć podawanego leku we wlewie z większą szybkością.
Wskazania	Chłoniak niezłazniczy (ang. <i>Non-Hodgkin's lymphoma</i>, NHL) Produkt leczniczy Riximyo jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na niezłaznicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią. Produkt leczniczy Riximyo jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na niezłaznicze chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Produkt leczniczy Riximyo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na niezłaznicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii. Produkt leczniczy Riximyo jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki niezłaznicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winorebina, prednizolon). Produkt leczniczy Riximyo w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. <i>Burkitt lymphoma</i>).

Parametr	Opis
	BL/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. <i>mature B-cell acute leukaemia, BAL</i>) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. <i>Burkitt-like lymphoma, BLL</i>). Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) Produkt leczniczy Riximyo w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u dorosłych pacjentów z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem leczniczym Riximyo, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem leczniczym Riximyo w skojarzeniu z chemioterapią. Reumatoidalne zapalenie stawów Produkt leczniczy Riximyo w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD</i>), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. <i>tumour necrosis factor, TNF</i>). Wykazano, że podawanie produktu leczniczego Riximyo w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną. Złaminiakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) Produkt leczniczy Riximyo w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA. Produkt leczniczy Riximyo w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do poniżej 18 lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA. Pęcherzyca zwykła (PV) Produkt leczniczy Riximyo jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PV o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
Data ważności pozwolenia	-
Typ procedury	GEN
Numer pozwolenia	Riximyo 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: EU/1/17/1184/001 EU/1/17/1184/002 Riximyo 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: EU/1/17/1184/003 EU/1/17/1184/004

Parametr	Opis
Kraj wytwórcy lub importera	Słowenia Austria
Kategoria dostępności	RpZ
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwca 2017 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2022
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	05.08.2025

Tabela 24. Charakterystyka Idelalazybu opracowana na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dla Zydelig (idelalazyb) [109] oraz w oparciu o dane z rejestru produktów leczniczych [108]

Parametr	Opis
Nazwa produktu leczniczego, substancja czynna	Zydelig (idelalazyb)
Nazwa powszechnie stosowana	Idelalazybum
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, inhibitory 3-kinazy fosfatydoinozytolu (PI3K)
Kod ATC	L01EM01
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana
Podmiot odpowiedzialny/ Importer równoległy	Gilead Sciences Ireland UC
Rodzaj i zawartość opakowania	Zydelig 100 mg tabletki powlekane to pomarańczowe, owalne tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „GS” na jednej stronie i „100” na drugiej stronie. Dostępne jest następująca wielkość opakowania: pudełko zewnętrzne zawierające 1 plastikową butelkę z 60 tabletkami powlekanyimi.
Sposób podawania	Podanie doustne
Wskazania	Produkt Zydelig jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewłokłą białaczką limfocytową (PBL), którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii. Produkt Zydelig jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. Follicular Lymphoma, FL), który jest oporny na dwie wcześniejsze zastosowane linie leczenia.
Data ważności pozwolenia	bd
Typ procedury	CEN
Numer pozwolenia	EU/1/14/938/001 EU/1/14/938/002
Kraj wytwórcy lub importera	Irlandia
Kategoria dostępności	RpZ
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: -

Parametr	Opis
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	21.10.2024

Tabela 25. Charakterystyka bendamustyny opracowana na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dla Bendamustine Accord (Bendamustyny chlorowodorek) 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [110] oraz w oparciu o dane z rejestru produktów leczniczych [108]

Parametr	Opis
Nazwa produktu leczniczego, substancja czynna	Bendamustine Accord (Bendamustyny chlorowodorek)
Nazwa powszechnie stosowana	Bendamustini hydrochloridum
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące
Kod ATC	L01AA09
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Podmiot odpowiedzialny/ Importer równoległy	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Rodzaj i zawartość opakowania	Fiołka ze szkła oranżowego typu I o pojemności 10 ml lub 50 ml, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off. Fiołki 10 ml zawierają 25 mg bendamustyny chlorowodorek i pakowane są w opakowania po 5, 10 i 20 fiołek. Fiołki 50 ml zawierają 100 mg bendamustyny chlorowodorek i pakowane są w opakowania po 1 i 5 fiołek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Sposób podawania	Produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 - 60 minut. Podawanie produktu leczniczego musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych. Upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż odpowiednio 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr. Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000/mikrolitr, a płytek krwi powyżej 100 000/mikrolitr. Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach. Regeneracja następuje po 3-5 tygodniach. Zaleca się ścisłe kontrolowanie morfologii krwi w trakcie przerw między kolejnymi podaniami leku. W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności trzeciego stopnia zalecane jest

Parametr	Opis
	zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia zalecane jest przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę należy zastosować zarówno w 1. jak i 2. dniu modyfikowanego cyklu leczenia.
Wskazania	Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u pacjentów, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę. Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u pacjentów z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.
Data ważności pozwolenia	Bezterminowe
Typ procedury	DCP
Numer pozwolenia	22166
Kraj wytwórcy lub importera	Polska
Kategoria dostępności	Rp
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.11.2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.09.2021
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	14.06.2024