

raport **2024**



# Przewlekła białaczka limfocytowa – nowe otwarcie.

Szanse na zwiększenie wartości zdrowotnej.



**IZMOZ**

INSTYTUT ZARZĄDZANIA  
W OCHRONIE ZDROWIA

**Wydawnictwo Uczelni Łazarskiego**

ul. Świeradowska 43, 02-662 Warszawa, Polska  
+48/22/54-35-450, +48/22/54-35-410  
www.lazarski.pl  
© Uczelnia Łazarskiego 2024

**Autorzy:**

dr hab. n. med. Joanna A. Didkowska  
dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka  
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos  
dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA  
prof. dr hab. n. med. Iwona Hus  
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Jamroziak  
dr n. med. Urszula Wojciechowska

**Redakcja naukowa:**

dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka

**Recenzja:**

prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda

**Opracowanie graficzne:**

Katarzyna Kapcia

ISBN 978-83-60694-52-7

e-ISBN 978-83-60694-53-4

DOI 10.26399/978-83-60694-52-7

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

Projekt badawczy zrealizowany dzięki wsparciu firm  
Janssen-Cilag Polska, AbbVie oraz BeiGene.



Warszawa, luty 2024

# Spis treści

Wstęp .....	4
<b>01 Przewleła białaczka limfocytowa – istota i skala problemu zdrowotnego .....</b>	<b>8</b>
Definicja choroby i kryteria rozpoznania PBL .....	9
Etiopatogeneza i epidemiologia PBL.....	11
Obraz kliniczny i czynniki wpływające na przebieg choroby.....	12
<b>02 Etiologia i epidemiologia przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) w Polsce .....</b>	<b>15</b>
Materiał .....	16
Etiologia .....	16
Epidemiologia .....	17
Podsumowanie .....	24
<b>03 Struktura i koszty świadczeń realizowanych dla pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową Decyzje refundacyjne Ministra Zdrowia w latach 2017-2024 w zakresie przewlekłej białaczki limfocytowej.....</b>	<b>25</b>
<b>04 Wyzwania i szanse w leczeniu pacjentów z PBL – perspektywa kliniczna .....</b>	<b>43</b>
Diagnostyka .....	44
Leczenie PBL.....	45
Leczenie wspomagające i profilaktyka.....	47
<b>05 Podsumowanie wytycznych postępowania diagnostyczno--terapeutycznego w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej.....</b>	<b>50</b>
Cel opracowania.....	51
Metodyka prac .....	51
Przegląd terapii stosowanych w leczeniu PBL.....	55
Leczenie pierwszego rzutu.....	63
Leczenie chorych na nawrotową/oporną PBL.....	74
Transformacja Richtera (RT).....	78
Podsumowanie .....	79
<b>06 Kierunki dalszej optymalizacji ścieżki terapeutycznej pacjenta z PBL w obliczu postępu technologicznego .....</b>	<b>81</b>
<b>07 Jakość opieki nad pacjentem z PBL – perspektywa pacjenta .....</b>	<b>84</b>
Recenzja .....	87
Spis tabel i wykresów.....	94
Bibliografia.....	96
Załącznik nr 1 .....	99

## Wstęp

IZWOZ od lat angażuje się w działania mające na celu wypracowanie rozwiązań poprawiających organizację opieki i dostępność do leczenia nowotworów w Polsce. Współpraca z najlepszymi ekspertami w dziedzinie hematologii zaowocowała w 2015 r. kompleksowym opracowaniem pt. Hematologia onkologiczna – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe, który zapoczątkował szeroką dyskusję systemową na kierunkami zmian, warunkującymi poprawę skuteczności i efektywności opieki nad pacjentami dotkniętymi nowotworami układu krwiotwórczego i chłonnego. Efektem współpracy środowiska klinicznego z ekspertami systemowymi było wypracowanie na przełomie lata 2018-2019 założeń dla kompleksowej i skoordynowanej opieki hematologicznej, opartej na koncepcji sieci. To te prace stały się dla prof. Ewy Lech-Marańdy, Konsultant krajowej ds. hematologii i Dyrektora Instytutu Hematologii i Transfuzjologii oraz urzędników MZ punktem wyjścia do opracowania kierunków reform ujętych w Narodowej Strategii Onkologii i przygotowania projektu Rozporządzenia Ministra Zdrowia wprowadzającego sieć hematologiczną. We wszystkich tych pracach wybrzmiewa od początku potrzeba szukania rozwiązań, które uwzględnią specyfikę poszczególnych typów nowotworów i umożliwią optymalizację opieki. Nie ma bowiem wątpliwości, że ze względu na przebieg choroby, charakterystykę pacjentów i standardy leczenia konieczne jest wdrażanie rozwiązań wpisujących się w powszechnie stosowaną w najefektywniejszych systemach koncepcję *diseas management-u*.

Wychodząc z powyższego w 2016 r. szczególną uwagę skupiliśmy na potrzebach pacjentów dotkniętych przewlekłą białaczką limfocytową. Publikacją Białej Księgi „Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą” zwróciliśmy uwagę na potrzeby zmiany modelu opieki, aby system był w stanie unieść ciężar rosnącej populacji chorych i podnieść efektywność procesów diagnostyki i leczenia.

PBL to rodzaj białaczki, w której dochodzi do niekontrolowanego wzrostu komórek limfocytowych w szpiku kostnym i/lub węzłach chłonnych. Przebieg kliniczny PBL jest bardzo różnorodny, co wynika z jej dużej heterogenności biologicznej. Około 30 proc. chorych w chwili rozpoznania nie ma żadnych objawów choroby i zgłasza się do lekarza wyłącznie z powodu limfocytozy wykrytej w morfologii krwi obwodowej, zleconej jako rutynowe badanie kontrolne. U pozostałych chorych na PBL objawy – zależnie od zaawansowania choroby – mogą być różne i niespecyficzne, w tym przede wszystkim występuje uogólnione powiększenie węzłów

chłonnych, powiększenie śledziony, wątroby, niedokrwistość i małopłytkowość<sup>\*</sup>,<sup>\*\*</sup>. Co więcej, niektórzy pacjenci mogą rozwinąć oporność na standardowe terapie, co dodatkowo komplikuje proces leczenia.

W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, obserwuje się ciągły wzrost zapotrzebowania na świadczenia zdrowotne w zakresie hematologii. Na to zjawisko składa się nie tylko obserwowana od kilkadziesiąt lat zwiększona zapadalność na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego, ale również dynamiczny rozwój metod diagnostycznych i leczniczych, jaki dokonał się w ostatnim czasie. Postęp ten z jednej strony umożliwia wydłużenie przeżycia chorych, a nierzadko wyleczenie, ale z drugiej strony generuje coraz większe koszty leczenia, które należy traktować jako inwestycję w zdrowie.

W ostatnich latach nastąpił w Polsce przełom w zabezpieczeniu dostępu pacjentów do nowoczesnego leczenia. Decyzje refundacyjne Ministra Zdrowia dostarczyły klinicyście narzędzi terapeutycznych, które pozwalają zwiększyć skuteczność i bezpieczeństwo terapii w hematologii, w tym przewlekłej białaczce limfocytowej. Nie mniej dynamiczny postęp medycyny niesie nowe możliwości terapeutyczne, co implikuje konieczność systematycznej aktualizacji standardów terapeutycznych, a w konsekwencji dalszego rozszerzania dostępu chorych do nowych terapii i optymalizowania modeli opieki zgodnie z koncepcją Value Based Healthcare. Najnowsze europejskie (ESMO) oraz polskie wytyczne leczenia wskazują na nowe możliwości i szanse jakie uzyskują pacjenci chorzy na PBL.

Pomimo postępów w dziedzinie medycyny, nadal istnieją wyzwania związane z diagnozą, leczeniem i opieką nad pacjentami z PBL. Diagnoza często jest skomplikowana, a czasem trwa latami, co prowadzi do opóźnień w rozpoczęciu terapii. Ponadto, leczenie może być uciążliwe dla pacjentów i wymaga częstych kontroli oraz monitorowania.

Raport „**Przewlekła białaczka limfocytowa – nowe otwarcie: szanse na zwiększenie wartości zdrowotnej**” przywołuje kompleksowe podejście do tego schorzenia, analizując zarówno jego istotę i skalę, jak i aspekty związane z diagnozą, leczeniem oraz jakością opieki w kontekście najnowszych wytycznych.

Rozpoczynając od pierwszej sekcji, raport skupia się na zrozumieniu istoty samej choroby oraz jej rozpowszechnienia. Obejmuje to etiologię, epidemiologię, stanowiąc solidną podstawę dla

<sup>\*</sup> Warzocha K., Przewlekła białaczka limfocytowa, Onkologia Kliniczna, t. III. Red. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., Gdańsk, Via Medica 2015: 1173-1191.

<sup>\*\*</sup> Robak T., Hus I., Błoński J., Giannopoulos K., Jamrozak K., Roliński J., Smolewski P., Wołowicz D., Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r. – raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG – CLL, Acta Haematol Pol 2016; 47: 169-183.

dalszych dyskusji. Następnie, raport przenosi uwagę na aspekty ekonomiczne i strukturalne opieki nad pacjentami z PBL. Analiza dotyczy decyzji refundacyjnych, kosztów świadczeń, a także dostępności i jakości usług świadczonych dla tej grupy pacjentów.

W kolejnych częściach autorzy opracowania zagłębiają się w kliniczne aspekty leczenia PBL, analizując zarówno standardy terapeutyczne, jak i najnowsze osiągnięcia technologiczne. Poprzez omówienie aktualnych wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, raport stara się wytyczyć ścieżkę, która może przynieść pacjentom najlepsze rezultaty.

Nie można również zapominać o aspekcie humanistycznym opieki nad pacjentami z PBL. Jakość opieki, perspektywa pacjenta oraz jego wsparcie emocjonalne odgrywają istotną rolę w procesie leczenia i rehabilitacji. Dlatego też, raport kładzie nacisk na potrzebę zintegrowania opieki specjalistycznej z Podstawową Opieką Zdrowotną, bowiem bez zaangażowania lekarza rodzinnego i jego zespołu nie możliwe będzie skuteczne i bezpieczne zaopiekowanie się coraz większą grupą pacjentów zmagających się z tym przewlekłym schorzeniem.

Wszystkie omówione zagadnienia, rozważania oraz wnioski zawarte w niniejszym raporcie, stanowią kierunki dla dalszych działań mających na celu zwiększenie wartości zdrowotnej opieki nad pacjentami z PBL. Poprzez zintegrowane podejście, oparte na najnowszych badaniach i doświadczeniach klinicznych i pacjenckich, możemy realistycznie dążyć do poprawy wyników terapeutycznych, jakości życia chorych oraz efektywności systemów opieki zdrowotnej. Kluczowe w tym procesie jest stałe zwiększanie dostępu do terapii wymienianych w najnowszych polskich wytycznych, które umożliwią dalej posuniętą personalizację leczenia. Równie ważna dla świadczeniodawców jest poprawa finansowania diagnostyki w ramach karty DIL0, a także stworzenie produktów rozliczeniowych, które umożliwią realizację badań genetycznych oraz badania immunofenotypowego w warunkach ambulatoryjnych lub możliwości ich dosumowania do hospitalizacji w ramach JGP, chemioterapii czy programów lekowych co obniży koszty, które dzisiaj generowane są z powodu hospitalizacji.

Optymizm wobec przyszłości opieki nad pacjentami z PBL tkwi w przekonaniu, że wspólnymi siłami, przy zaangażowaniu zarówno pacjentów, jak i specjalistów medycznych oraz decydentów politycznych, możemy osiągnąć znaczący postęp w tej dziedzinie. Dlatego też, raport ten stanowi nie tylko syntezę obecnej wiedzy, ale również mapę drogową dla przyszłych działań, które mogą pozwolić na dalsze doskonalenie opieki nad pacjentami z PBL.

Autorzy raportu pragną serdecznie podziękować wszystkim osobom oraz instytucjom, które przyczyniły się do powstania tej publikacji. Dzięki wsparciu Narodowego Funduszu Zdrowia możliwa była analiza aktualnych danych nt. struktury pacjentów i świadczeń oraz ich kosztów, bez których nie możliwa byłaby ocena postępu w organizacji systemu opieki zdrowotnej nad pacjentami z PBL w Polsce.

Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego przekazuje niniejszy raport opinii publicznej z nadzieją, że okaże się pomocny w dalszej poprawie organizacji i optymalizacji kosztów leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce.

01

# Przewleła białaczka limfocytowa – istota i skala problemu zdrowotnego

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Jamroziak



Przewleła białaczka limfocytowa (PBL, CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęstszym typem białaczki w populacjach Europy i Ameryki Północnej, przy czym w Polsce obserwuje się prawie **2000 nowych zachorowań rocznie**. Choroba dotyka przede wszystkim osób starszych i występuje częściej u mężczyzn.

Około 1/3 pacjentów z rozpoznaniem PBL nie wymaga leczenia przeciwnowotworowego, ponieważ choroba nie powoduje u nich istotnych objawów klinicznych, ma stabilny przebieg i nie wpływa na czas życia. Jednak u większości pacjentów konieczne będzie włączenie terapii, co najczęściej jest związane z występowaniem cytopenii (niedokrwistość, małopłytkowość) wynikających z nacieczenia szpiku, znacznego powiększenia węzłów chłonnych i/lub śledziony lub rzadziej z objawami ogólnymi, takimi jak stany gorączkowe lub postępująca utrata masy ciała.

Przez kilkadziesiąt lat standardowa terapia PBL była oparta na różnych schematach chemioterapii i immunoterapii, które miały ograniczoną skuteczność i wiązały się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych. Jednak w ostatnich latach dokonano

przełomów terapeutycznych, które całkowicie zmieniły sposób leczenia PBL. Stosowana dawniej chemioterapia jest obecnie szeroko zastępowana nowymi terapiami celowanymi o innowacyjnych mechanizmach działania, w tym głównie lekami z grup inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona oraz antagonistów białka BCL2. Terapie te, obecnie refundowane w Polsce w ramach Programu lekowego, spowodowały znaczną poprawę rokowania pacjentów z rozpoznaniem PBL.



Pomimo tak istotnego postępu w terapii, **PBL pozostaje jednak nadal nieuleczalnym nowotworem**, a choroby współistniejące, częste w populacji osób starszych, niekorzystnie wpływają na możliwości wyboru terapii i zwiększają ryzyko powikłań.

## Definicja choroby i kryteria rozpoznania PBL

PBL jest jednym z nowotworów układu chłonnego wywodzących się z dojrzałych limfocytów B<sup>1</sup>. Choroba charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B, któ-

<sup>1</sup> Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 ;36:1703-1719.

re kumulują się we krwi obwodowej, szpiku i narządach limfatycznych, głównie w śledzionie oraz – rzadziej – w narządach spoza układu limfatycznego. Białaczkowe limfocyty B w większości przypadków mają wygląd małych, dojrzałych limfocytów, z wąskim rąbkiem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową. W badaniu immunofenotypowym na limfocytach PBL stwierdza się koekspresję antygenów B-komórkowych (CD19, CD20) oraz, co charakterystyczne, antygeny T-komórkowego CD5, a także antygenów CD23, CD43 i CD200<sup>2</sup>. Ekspresja antygenów CD20, CD79a oraz powierzchniowych immunoglobulin jest słabsza niż w prawidłowych limfocytach B. W diagnostyce różnicowej PBL należy często uwzględnić inne rzadsze, indolentne choroby limfoproliferacyjne, które mogą mieć podobny obraz kliniczny, w tym białaczkę włochatokomórkową oraz białaczkowe postaci niektórych chłoniaków B-komórkowych, np. śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej lub chłoniaka z komórek płaszczka<sup>3,4</sup>.

**Zgodnie z obowiązującymi kryteriami, do rozpoznania PBL konieczne jest stwierdzenie we krwi obwodowej bezwzględnej liczby limfocytów o typowym dla PBL immunofenotypie wynoszącej co najmniej 5 G/l<sup>5</sup>.**

Oprócz limfocytozy stanowiącej kryterium rozpoznania, u pacjentów z PBL stwierdza się często uogólnioną limfadenopatię różnego stopnia oraz – rzadziej – powiększenie śledziony. Wyróżnia się również rzadsze dwie jednostki chorobowe pokrewne biologicznie w stosunku do PBL, tzn. chłoniaka z małych limfocytów (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) oraz monoklonalną limfocytozę B-komórkową (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*). SLL występuje znacznie rzadziej niż PBL, chorobę należy rozpoznać na podstawie wyniku badania histopatologicznego (naciek komórek odpowiadających immunofenotypowo PBL) u pacjentów z limfadenopatią i/lub splenomegalią, u których nie stwierdza się we krwi populacji klonalnych limfocytów w liczbie co najmniej 5 G/l. SLL i PBL są traktowane jako inne manifestacje tej samej choroby i stosuje się tutaj identyczne zasady postępowania terapeutycznego. Natomiast MBL jest stadium przednowotworowym, w którym jedynie we krwi obwodowej stwierdza się małą populację klonalnych limfocytów B o charakterystyce immunofenotypowej PBL, niespełniającą ilościowego kryterium do rozpoznania PBL. Osoby z MBL wymagają obserwacji, jednak ryzyko progresji do PBL jest niskie<sup>6,7,8</sup>.

<sup>2</sup> Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-1719.

<sup>3</sup> Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131:2745-2760.

<sup>4</sup> Hus I., Giannopoulos K., Jamroziak K., et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiology, and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2023. *Acta Haematol Pol* 2023;54:342-371.

<sup>5</sup> Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification...op.cit.

<sup>6</sup> Ibidem.

<sup>7</sup> Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis...op.cit.

<sup>8</sup> Hus I., Giannopoulos K., Jamroziak K., et al. Diagnostic and therapeutic...op.cit.

## Etiopatogeneza i epidemiologia PBL

Etiologia PBL pozostaje w dużym stopniu nieznana. Podobnie jak w przypadku większości nowotworów zachorowanie jest prawdopodobnie rezultatem specyficznego narażenia środowiskowego w kontekście wielogenowej skłonności genetycznej, która odgrywa prawdopodobnie istotniejszą rolę. Świadczą o tym między innymi liczne obserwacje wskazujące na występowanie zwiększonej częstości PBL (i MBL) u osób blisko spokrewnionych genetycznie.



**U krewnych pierwszego stopnia chorych na PBL względne ryzyko rozwoju PBL jest nawet do 8,5 razy wyższe niż w populacji ogólnej<sup>9</sup>.**

Ponadto, za istotną rolę czynników genetycznych przemawiają również różnice etniczne, a szczególnie **wysoka zachorowalność na PBL u osób rasy kaukaskiej oraz znacznie niższa częstość choroby w populacjach azjatyckich.**

<sup>9</sup> Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification...op.cit.

<sup>10</sup> Sampson J.N., Wheeler W.A., Yeager M. Analysis of heritability and shared heritability based on genome-wide association studies for thirteen cancer types. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107: djv279.

<sup>11</sup> Cocco P., Agius R. The preventable burden of work-related ill-health. *Occup Med (Lond)*. 2018; 68: 327-331.

<sup>12</sup> Hus I., Giannopoulos K., Jamroziak K., et al. Diagnostic and therapeutic...op.cit.

W badaniach asocjacyjnych całego genomu (*genome-wide association studies – GWAS*) wykazano, że **czynniki dziedziczne odpowiadają za 16,4%** (95% CI 10,5–22,2%) **przypadków PBL<sup>10</sup>.**

Wyróżniono również potencjalne **czynniki środowiskowe związane z narażeniem zawodowym, takie jak ekspozycja na pestycydy, rozpuszczalniki, środki sterylizujące i kontakt z surowym mięsem.** W jednej z analiz wkład w ryzyko zachorowania wyniósł 12,1% (95% CI 3,6–19,2%)<sup>11</sup>.

Pod względem epidemiologicznym PBL stanowi dość istotny i narastający problem zdrowotny, co jest między innymi konsekwencją wzrostu zachorowalności w wyniku starzenia się populacji w wielu krajach świata, w tym Polsce.

**PBL jest najczęstszą białaczką na półkuli zachodniej, z roczną liczbą nowych zachorowań w USA i Wielkiej Brytanii wynoszącą 5 przypadków na 100 tys. osób<sup>12</sup>.**





Istnieją wyraźne różnice płciowe w zachorowalności na PBL, przy czym choroba występuje około 1,5-2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. W populacji USA **częstość zachorowań u mężczyzn wynosi 6,8/100 tys., a u kobiet 3,5/100 tys.**

PBL dotyczy przede wszystkim starszych grup wiekowych. **Mediana wieku zachorowania na PBL wynosi około 72 lata.** Jedynie 10% pacjentów w chwili diagnozy ma mniej niż 55 lat, natomiast 70% chorych ma ponad 65 lat<sup>13</sup>. Globalnie pacjenci z PBL stanowią 1,3% wszystkich chorych na nowotwory w Stanach Zjednoczonych<sup>14</sup>. Epidemiologia PBL w Polsce została szeroko omówiona w rozdziale 2.

## Obraz kliniczny i czynniki wpływające na przebieg choroby

**Obecnie u większości pacjentów rozpoznanie PBL jest stawiane w okresie bezobjawowym.** Do rozpoznania prowadzi najczęściej przypadkowe stwierdzenie nieprawidłowego wyniku morfologii krwi

obwodowej (bezwzględna limfocytoza) w rutynowych badaniach kontrolnych lub badaniach wykonanych podczas diagnostyki innych chorób. Rzadziej limfadenopatia zostaje wykryta podczas badania fizykalnego. Objawy ogólne związane z chorobą (przewlekłe stany gorączkowe, zlewne poty nocne, znaczna utrata masy ciała, postępujące osłabienie) występują u mniej niż 10-15% chorych w chwili rozpoznania. W wywiadzie lekarskim typową obserwacją jest też występowanie częstych infekcji, najczęściej zakażeń układu oddechowego, w tym zapaleń płuc, w okresie kilku lat poprzedzającym rozpoznanie<sup>15</sup>.

**Podczas diagnostyki należy ustalić stopień klinicznego zaawansowania PBL, stosując jeden z dwóch równoważnych systemów oceny zaawansowania klinicznego – według Raia lub Bineta.** Podstawami obu klasyfikacji jest ewentualna obecność cytopenii w morfologii krwi (niedokrwistość, małopłytkowość) oraz limfadenopatii i splenomegalii w badaniu przedmiotowym. Stadium zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Raia lub Bineta pozostaje istotnym czynnikiem rokowniczym u chorych na PBL, choć jego znaczenie zmniejsza się, wraz z wprowadzeniem coraz skuteczniejszych metod terapii<sup>16,17</sup>. Bardzo istotną rolę rokowniczą odgrywają określone zabu-

<sup>13</sup> Hus I., Giannopoulos K., Jamrozik K., et al. Diagnostic and therapeutic...op.cit

<sup>14</sup> Ibidem.

<sup>15</sup> Ibidem.

<sup>16</sup> Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P., et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975; 46(2): 219-234.

<sup>17</sup> Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981; 48(1): 198-206.

żenia molekularne, które powinny zostać ocenione w chwili wystąpienia wskazań do leczenia z powodu PBL. Parametry o szczególnie ważnym znaczeniu, zarówno prognostycznym, jak i predykcyjnym, to obecność zaburzeń związanych z utratą funkcji genu TP53 (w mechanizmie mutacji lub delecji) oraz stan mutacji genów kodujących region zmienny łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV). Obecność delecji 17p/mutacji TP53, podobnie jak niezmutowany stan IGHV, wiąże się ze znacznie gorszym rokowaniem u chorych leczonych immunoterapią, natomiast ma istotnie mniejsze znaczenie rokownicze w przypadku stosowania nowych terapii celowanych<sup>18,19</sup>.

**Około 1/3 pacjentów z PBL nigdy nie wymaga leczenia,** ponieważ choroba jest u nich mało zaawansowana w chwili rozpoznania i ma stabilny, bezobjawowy przebieg w czasie dalszej obserwacji. W tej grupie pacjentów PBL nie wpływa na czas życia. Chorzy tacy powinni pozostawać pod obserwacją, z monitorowaniem statusu choroby co 3-12 miesięcy<sup>20</sup>. U większości pacjentów konieczne jest jednak włączenie terapii, co jest związane najczęściej z występowaniem powodowanych nacieżeniem szpiku cytopenii (niedokrwistość,

małopłytkowość), znacznego i objawowego powiększenia węzłów chłonnych i/lub śledziony lub – rzadziej – z objawami ogólnymi. U około 1/3 pacjentów wskazania do rozpoczęcia leczenia występują w chwili rozpoznania, natomiast w pozostałej grupie chorych pojawiają się one w różnym okresie obserwacji, od kilku miesięcy do wielu lat od momentu diagnozy PBL<sup>21,22</sup>.

W związku z obecnym brakiem możliwości wyleczenia, **zasadniczym celem terapii PBL jest wydłużenie życia chorych oraz poprawa jego jakości, poprzez opanowanie objawów choroby**<sup>23,24</sup>. Przez kilkadziesiąt lat standardowa terapia PBL była oparta na różnych schematach chemioterapii i immunoterapii, które miały ograniczoną skuteczność i wiązały się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych. W ostatnich dwóch dekadach dokonano przełomów terapeutycznych, które sprawiły, że stosowana dawniej chemioterapia jest obecnie szeroko zastępowana nowymi terapiami celowanymi o innowacyjnych molekularnych mechanizmach działania, w tym głównie lekami z klasy inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona oraz antagonistów białka BCL2<sup>25,26</sup>. Terapie te, obecnie refundowane w Polsce w ramach Progra-

<sup>18</sup> Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis...op.cit.

<sup>19</sup> Hus I., Giannopoulos K., Jamrozik K., et al. Diagnostic and therapeutic...op.cit

<sup>20</sup> Ibidem.

<sup>21</sup> Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis...op.cit.

<sup>22</sup> Hus I., Giannopoulos K., Jamrozik K., et al. Diagnostic and therapeutic...op.cit

<sup>23</sup> Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis...op.cit.

<sup>24</sup> Hus I., Giannopoulos K., Jamrozik K., et al. Diagnostic and therapeutic...op.cit

<sup>25</sup> Kay N.E., Hampel P.J., Van Dyke D.L., Parikh S.A. CLL update 2022: A continuing evolution in care. Blood Rev. 2022;54:100930.

<sup>26</sup> Ahn I.E., Brown J.R. Selecting initial therapy in CLL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022;2022(1):323-328.

mu lekowego, zasadniczo zmieniły sposób postępowania w PBL i znacząco poprawiły rokowanie pacjentów z tym rozpoznaniem. Podstawy nowoczesnej terapii, jak i wytyczne dotyczące leczenia PBL, omówiono szczegółowo w rozdziałach 4, 6, 7.

Pomimo istotnego postępu w terapii, PBL pozostaje nadal nieuleczalnym, nawrotnym nowotworem, który wymaga kilku linii leczenia w czasie życia pacjenta i jest częstą przyczyną zgonu. **Roczna umieralność z powodu PBL wynosi w populacji USA około 1,1/100 tys.** Dane dla populacji polskiej przedstawiono w rozdziale 2.



Należy podkreślić, że w populacji chorych na PBL, w której dominują osoby starsze, częste jest **zjawisko wielochorobowości. Ocenia się, że prawie 90% chorych na PBL ma co najmniej jedną chorobę współistniejącą, a mediana liczby leków przyjmowanych przez pacjenta z PBL z powodu innych chorób wynosi 4<sup>27,28</sup>.**

Wielochorobowość niekorzystnie wpływa na przebieg PBL, m.in. poprzez ograniczenie możliwości wyboru terapii, większe

ryzyko powikłań i interakcji lekowych oraz wpływ na jakość życia pacjentów.

Oprócz nawrotów choroby niezwykle istotnym problemem chorych na PBL jest postępujący wtórny niedobór odporności, który prowadzi do licznych i często zagrażających życiu powikłań infekcyjnych (bakteryjne, wirusowe i grzybicze). Infekcje, w tym szczególnie zapalenia płuc, są najczęstszą przyczyną umieralności w populacji pacjentów z PBL<sup>29,30</sup>. Charakterystyczna dla tego nowotworu jest także skłonność do powikłań autoimmunizacyjnych, przede wszystkim niedokrwistości i małopłytkowości autoimmunologicznej. PBL jest najczęstszą przyczyną wtórnej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej w populacji. Jeśli cytopenie o charakterze autoimmunizacyjnym wystąpią u chorego ze stabilną PBL, stosuje się tylko leczenie immunosupresyjne (najczęściej glikokortykosteroidy), natomiast jeśli towarzyszy im progresja PBL lub leczenie immunosupresyjne jest nieskuteczne, należy włączyć leczenie przeciwbiałaczkowe. Ponadto, PBL wiąże się ze zwiększonym ryzykiem innych nowotworów, które jest około 3 razy wyższe niż w populacji ogólnej. Do najczęstszych wtórnych nowotworów w przebiegu PBL należą: rak skóry (ryzyko 8 razy wyższe), rak płuca, nowotwory przewodu pokarmowego i nowotwory hematologiczne<sup>31,32</sup>.

<sup>27</sup> Tedeschi A., Frustaci A.M., Mauro F.R., et al. Do age, fitness, and concomitant medications influence management and outcomes of patients with CLL treated with ibrutinib? *Blood Adv.* 2021 Dec 28;5(24):5490-5500.

<sup>28</sup> Frustaci A.M., Del Poeta G., Visentin A., et al. Coexisting conditions and concomitant medications do not affect venetoclax management and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2022;13:20406207221127550.

<sup>29</sup> Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis...op.cit.

<sup>30</sup> Hus I., Giannopoulos K., Jamrozik K. et al. Diagnostic and therapeutic...op.cit.

<sup>31</sup> Kósa F., Nečasová T., Špaček M., et al. Secondary malignancies and survival of FCR-treated patients with chronic lymphocytic leukemia in Central Europe. *Cancer Med.* 2023;12:1961-1971.

<sup>32</sup> Chatzikonstantinou T., Scarfò L., Karakatsoulis G., et al. Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY. *EClinicalMedicine.* 2023;65:102307.

02

## Etiologia i epidemiologia przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) w Polsce

*dr hab. n. med. Joanna A. Didkowska,  
dr n. med. Urszula Wojciechowska*





Oszacowana liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w ciągu ostatnich trzech dekad wzrosła na świecie 2,5 razy (40,5 tys. w 1990 r., vs 103,5 tys. w 2019 r.).

**Najwyższą zachorowalność obserwuje się w krajach o najwyższym wskaźniku rozwoju społecznego** (HDI – *Human Development Index*): współczynnik zachorowalności (ASIR<sup>33</sup>) wynosił 2,87/10<sup>5</sup>, natomiast w krajach o średnim, średnio-niskim i niskim HDI zachorowalność waha się od 0,18/10<sup>5</sup> do 0,21/10<sup>5</sup>. W Europie najwyższą zachorowalność obserwuje się w Europie Zachodniej (3,49/10<sup>5</sup>). W Europie Centralnej zachorowalność oszacowano na 1,41/10<sup>5</sup>, natomiast w Europie Wschodniej na poziomie 1,66/10<sup>5</sup>. Związek między poziomem HDI a ryzykiem zachorowania został oszacowany na 0,7 (P<0.0001), co może mieć związek z różnicą przeciętnego trwania życia w poszczególnych regionach.

## Materiał

Dane dotyczące Polski pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów (w zakresie zachorowań) i Głównego Urzędu Statystycznego (w zakresie zgonów) z lat 2000–2021. Jako zachorowanie przyjęto wszystkie przy-

<sup>33</sup> Age Standardised Incidence Rate – Segi standard.

padki zgłoszone do Krajowego Rejestru Nowotworów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (C91.1). W zbiorze KRN znajdują się również pacjenci z rozpoznaniem SLL (około 3000 osób w okresie obserwacji), którzy nie zostali objęci analizą. Standaryzacja współczynników zachorowalności i umieralności według wieku została oparta na standardowej populacji Europy (European Standard Population 2013 – ESP2013). Trendy czasowe zostały wygładzone przy zastosowaniu 3-letniej średniej ruchomej. Chorobowość 5-, 10- i 20-letnia reprezentuje liczbę żyjących w 2021 roku, u których diagnozę PBL postawiono odpowiednio w ciągu minionych 5, 10 i 20 lat. Do obliczenia względnych wskaźników przeżyć posłużono się estymatorem Ederer II.

## Etiologia

Dokładna etiologia przewlekłej białaczki (PBL) limfocytowej nie została dotychczas ustalona. **Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, kluczowa jest interakcja czynników genetycznych i środowiskowych, jednak wydaje się, że czynniki genetyczne mają większe znaczenie.**

Badania wskazują, że do środowiskowych czynników ryzyka PBL należy narażenie na niektóre **chemikalia oraz palenie tytoniu.**



Pracownicy przemysłu gumowego oraz rolnicy narażeni na herbicydy mogą mieć zwiększone ryzyko zachorowania na przewlekłą białaczkę limfocytową. Wykazano również, że wśród górników pracujących w kopalniach uranu ryzyko zachorowania jest wyższe. Również osoby palące mają wyższe ryzyko zachorowania na przewlekłą białaczkę limfocytową niż osoby niepalące. Departament ds. Weteranów USA (*Veterans Affairs*) uznaje narażenie na Orange Agent (silny herbicyd używany podczas wojny w Wietnamie w latach 1961–1971) za czynnik ryzyka zachorowania na przewlekłą białaczkę limfocytową.

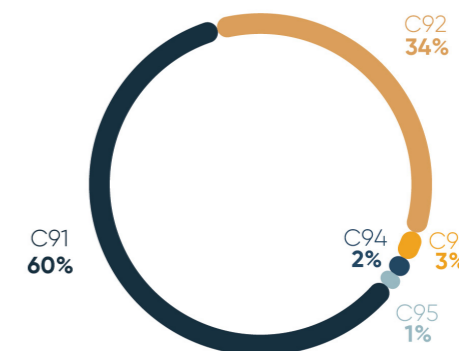
Nowsze badania wskazują, że wcześniejsze częste infekcje dróg oddechowych, zapalenia tkanki łącznej czy płupek, związane z upośledzeniem funkcji układu immunologicznego, mogą mieć związek z późniejszym zachorowaniem na PBL.

## Epidemiologia

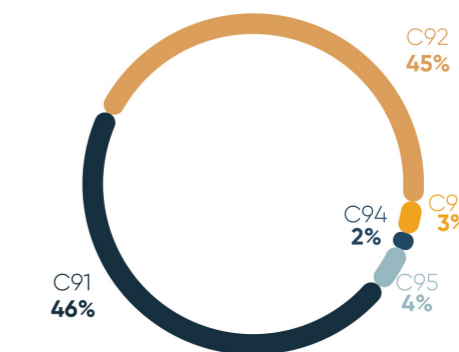
Białaczki limfocytowe (C91) stanowią **60% zachorowań** na białaczki w Polsce dla ogółu populacji (wykres 1) i są przyczyną **46% zgonów** z powodu białaczek.

Przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) stanowi niemal trzy czwarte zachorowań na białaczki limfocytowe (C91) (wykres 3). Drugim najczęstszym rozpoznaniem wśród białaczek limfocytowych była ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0).

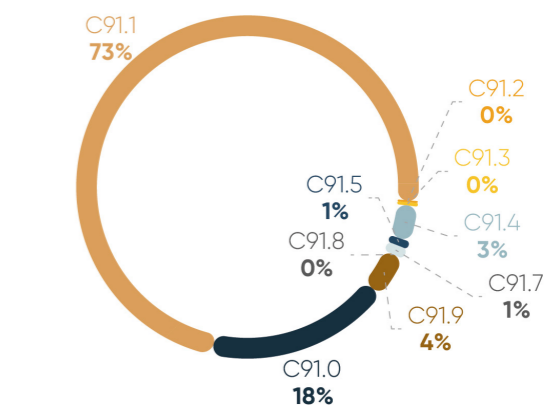
**WYKRES 1.** UDZIAŁ BIAŁACZEK LIMFOCYTOWYCH (C91) WŚRÓD ZACHOROWAŃ NA WSZYSTKIE TYPY BIAŁACZEK (C91-C95) W POLSCE W 2021 ROKU



**WYKRES 2.** UDZIAŁ BIAŁACZEK LIMFOCYTOWYCH (C91) WŚRÓD ZGONÓW NA WSZYSTKIE TYPY BIAŁACZEK (C91-C95) W POLSCE W 2021 ROKU



**WYKRES 3.** UDZIAŁ PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ (C91.1) WŚRÓD ZACHOROWAŃ NA BIAŁACZKI LIMFOCYTOWE (C91.1-C91.9) W POLSCE W 2021 ROKU



Źródło: Dane KRN.

Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w ciągu ostatnich dwóch dekad wzrosła z około 1000 zachorowań rocznie na początku obecnego stulecia do niemal 1700 w 2021 roku. Największą liczbę zachorowań (1900) zanotowano w 2013 roku (tab. 1). Mężczyźni są nieco bardziej narażeni na ryzyko zachorowania niż kobiety (RR=1,4-1,5 w zależności od roku).

**TABELA 1.** ZACHOROWALNOŚĆ NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (C91.1) W POLSCE W LATACH 2000-2021 WEDŁUG PŁCI. LICZBY BEZWZGLĘDNE, WSPÓŁCZYNNIKI SUROWE, WSPÓŁCZYNNIKI STANDARYZOWANE (ESP2013)

Rok	Mężczyźni			Kobiety		
	Liczba	Współcz. surowy	ESP2013	Liczba	Współcz. surowy	ESP2013
2000	526	2,80	5,22	451	2,27	3,04
2001	537	2,86	5,00	414	2,08	2,69
2002	572	3,09	5,67	455	2,31	2,93
2003	651	3,52	5,98	448	2,27	2,85
2004	685	3,71	6,28	514	2,61	3,15
2005	666	3,61	5,99	521	2,64	3,19
2006	688	3,73	6,13	527	2,68	3,16
2007	710	3,86	5,93	561	2,85	3,34
2008	803	4,36	6,73	617	3,13	3,54
2009	918	4,98	7,64	638	3,23	3,61
2010	765	4,10	5,93	610	3,07	3,39
2011	809	4,34	6,35	556	2,80	3,07
2012	829	4,44	6,48	597	3,00	3,21
2013	1083	5,81	8,25	821	4,13	4,38
2014	930	4,99	6,95	711	3,58	3,70
2015	914	4,91	6,72	656	3,31	3,36
2016	786	4,23	5,53	619	3,12	3,12
2017	779	4,19	5,45	665	3,35	3,30
2018	922	4,96	6,47	647	3,26	3,15
2019	921	4,96	6,28	698	3,52	3,36
2020	711	3,83	4,77	509	2,57	2,42
2021	973	3,83	4,77	718	3,66	3,46

Źródło: Dane KRN.

Liczba zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w ciągu ostatnich dwóch dekad (2000-2021) wzrosła z 591 do 772 rocznie. Wyższe ryzyko zgonu mężczyzn z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej wynika również z wyższego ryzyka zachorowania (tab. 2).

**TABELA 2.** UMIERALNOŚĆ NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (C91.1) W POLSCE W LATACH 2000-2021 WEDŁUG PŁCI. LICZBY BEZWZGLĘDNE, WSPÓŁCZYNNIKI SUROWE, WSPÓŁCZYNNIKI STANDARYZOWANE (ESP2013)

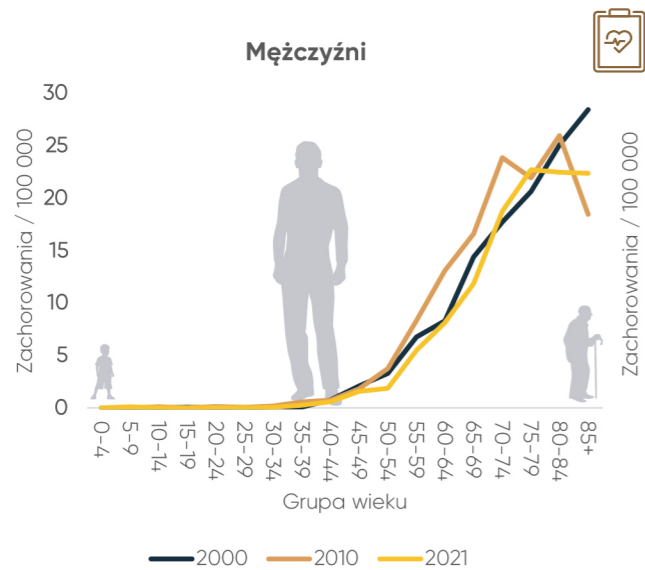
Rok	Mężczyźni			Kobiety		
	Liczba	Współcz. surowy	ESP2013	Liczba	Współcz. surowy	ESP2013
2000	328	1,75	3,63	263	1,32	1,84
2001	356	1,90	3,90	242	1,22	1,67
2002	365	1,97	3,85	290	1,47	1,96
2003	400	2,16	4,30	248	1,26	1,68
2004	388	2,10	3,98	279	1,42	1,78
2005	412	2,23	4,31	304	1,54	1,93
2006	452	2,45	4,51	333	1,69	2,12
2007	427	2,32	4,12	351	1,78	2,15
2008	479	2,60	4,68	382	1,94	2,25
2009	493	2,68	4,59	362	1,83	2,09
2010	499	2,68	4,35	355	1,79	2,01
2011	538	2,88	4,94	413	2,08	2,32
2012	524	2,81	4,60	384	1,93	2,08
2013	604	3,24	5,13	400	2,01	2,11
2014	522	2,80	4,39	371	1,87	1,95
2015	537	2,89	4,60	405	2,04	2,08
2016	550	2,96	4,59	433	2,18	2,18
2017	512	2,75	4,17	412	2,08	2,03
2018	584	3,14	4,63	449	2,26	2,15
2019	512	2,76	4,00	425	2,14	2,02
2020	471	2,54	3,57	375	1,89	1,75
2021	446	3,83	4,77	326	1,66	1,52

Źródło: Dane GUS.

**Współczynniki zachorowalności mężczyzn i kobiet wzrastają z wiekiem,** począwszy od piątej dekady życia, przyjmując najwyższe wartości w ósmej i dziewiątej dekadzie życia (wykresy 4, 5).

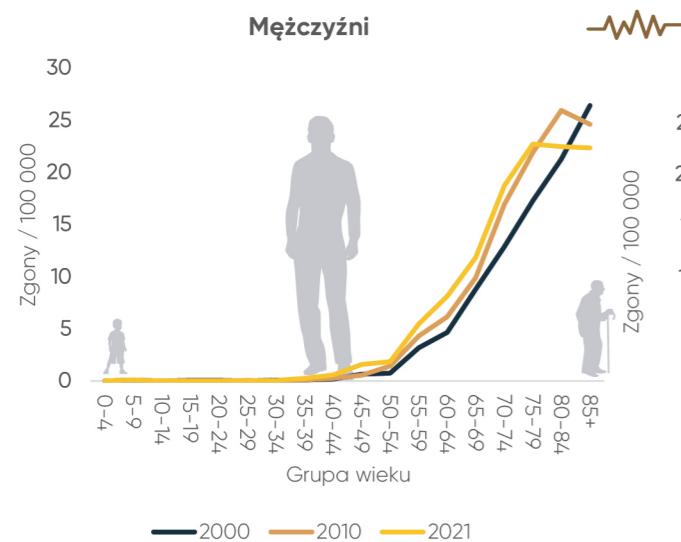
**Wzrost umieralności wraz z wiekiem rozpoczyna się o około dziesięć lat później,** czyli po 50. roku życia. Wartość współczynników umieralności rośnie z wiekiem, osiągając najwyższe wartości w najstarszych grupach (wykresy 6, 7).

**WYKRES 4.** ZACHOROWALNOŚĆ NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (C91.1) W POLSCE W LATACH 2000–2021 WEDŁUG GRUP WIEKU, MĘŻCZYŹNI



Źródło: Dane KRN.

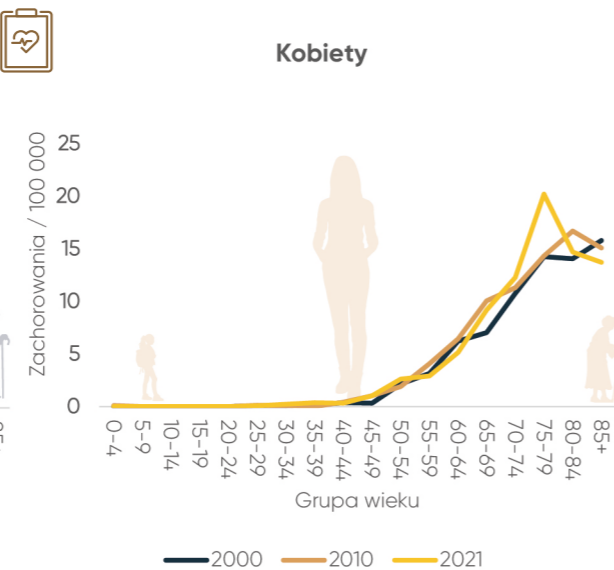
**WYKRES 6.** UMIERALNOŚĆ NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (C91.1) W POLSCE W LATACH 2000–2021 WEDŁUG GRUP WIEKU, MĘŻCZYŹNI



Źródło: Dane GUS.

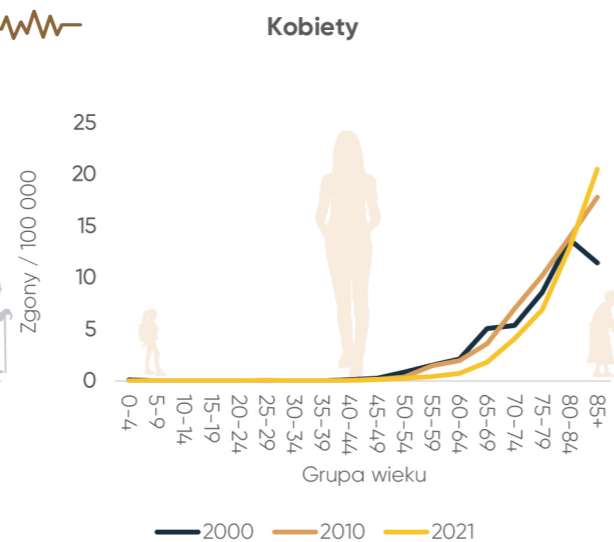
Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową wzrastała do 2013 roku, po czym nastąpił wyraźny spadek zachorowalności u mężczyzn i nieco wolniej-

**WYKRES 5.** ZACHOROWALNOŚĆ NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (C91.1) W POLSCE W LATACH 2000–2021 WEDŁUG GRUP WIEKU, KOBIETY



Źródło: Dane KRN.

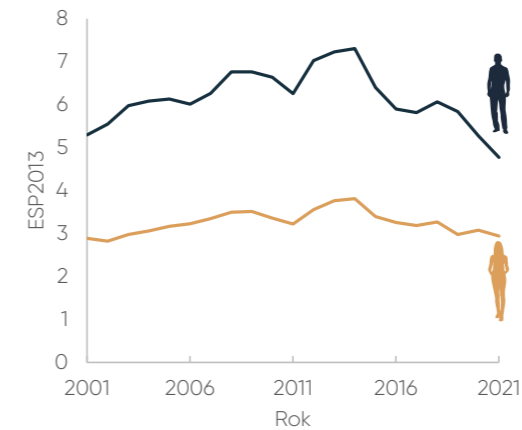
**WYKRES 7.** UMIERALNOŚĆ NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (C91.1) W POLSCE W LATACH 2000–2021 WEDŁUG GRUP WIEKU, KOBIETY



Źródło: Dane GUS.

szy u kobiet (wykres 8). Podobne zjawisko występuje w przypadku trendów umieralności (wykres 9).

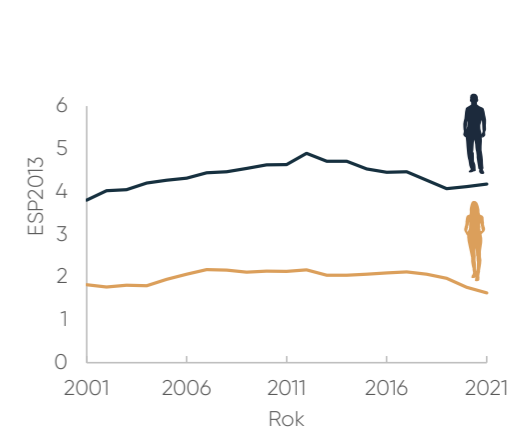
**WYKRES 8.** TRENDY ZACHOROWALNOŚCI NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (C91.1) W POLSCE W LATACH 2001–2021 (3-LETNIA ŚREDNIA RUCHOMA)



Źródło: Dane KRN.

Wskaźniki przeżyć są powszechnie przyjętą miarą skuteczności leczenia. **Przyjmuje się, że 1-roczne wskaźniki przeżyć odzwierciedlają wydolność systemu ochrony zdrowia w zakresie diagnostyki i podjęcia leczenia.** W Polsce wskaźnik 1-roczych przeżyć względnych od początku XXI wieku wzrósł o niemal 7 punktów procentowych (p.p.) w przypadku mężczyzn i o ponad 4 p.p. w przypadku kobiet. Znacząco zmniejszy-

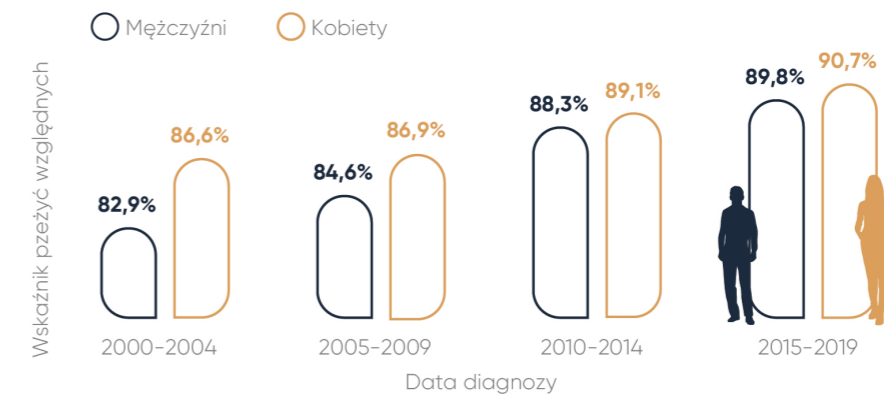
**WYKRES 9.** TRENDY UMIERALNOŚCI NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (C91.1) W POLSCE W LATACH 2001–2021 (3-LETNIA ŚREDNIA RUCHOMA)



Źródło: Dane GUS.

ła się dysproporcja 1-roczych wskaźników przeżyć między mężczyznami a kobietami (z 32,7 p.p. w przypadku osób zdiagnozowanych w latach 2000–2004 do 0,7 p.p. w latach 2015–2019). W kontekście tych danych podkreślić należy fakt, iż ok. 2/3 chorych nie leczą się w momencie rozpoznania, co wynika ze wskazań medycznych (wykres 10).

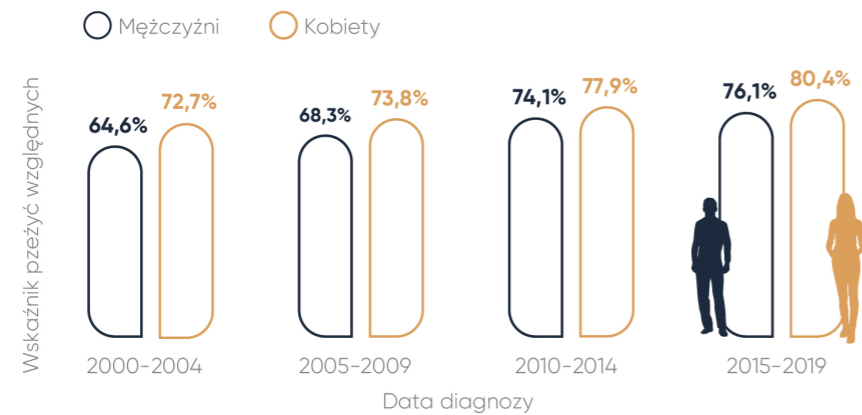
**WYKRES 10.** WSKAŹNIKI 1-ROCZNYCH PRZEŻYĆ WZGLĘDNYCH CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (C91.1) W POLSCE, W ZALEŻNOŚCI OD OKRESU DIAGNOZY



Źródło: GUS.

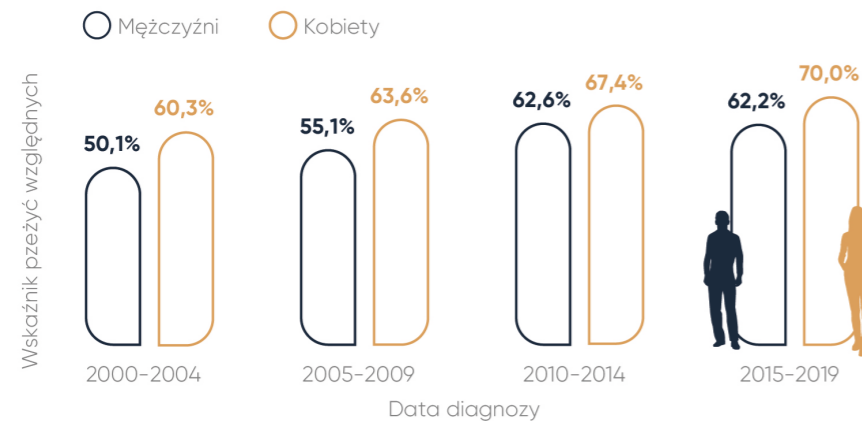
**Wskaźniki przeżyć 3-letnich uważane są za miernik dostępności terapii i skuteczności leczenia.** W Polsce wskaźniki 3-letnich przeżyć względnych w latach 2000–2019 poprawiły się o 11,5 p.p. u mężczyzn i o 7,7 p.p. u kobiet. Różnica wskaźników przeżyć między mężczyznami a kobietami zmniejszyła się z 8,1 p.p. w latach 2000–2004 do 4,3 p.p. w latach 2019–2019. Wskaźniki 3-letnich przeżyć względnych u pacjentów rozpoznanych w latach 2015–2019 wyniosły 76,1% u mężczyzn i 80,4% u kobiet (wykres 11).

**WYKRES 11.** WSKAŹNIKI 3-LETNICH PRZEŻYĆ WZGLĘDNYCH CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (C91.1) W POLSCE, W ZALEŻNOŚCI OD OKRESU DIAGNOZY



Źródło: GUS.

**WYKRES 12.** WSKAŹNIKI 5-LETNICH PRZEŻYĆ WZGLĘDNYCH CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (C91.1) W POLSCE, W ZALEŻNOŚCI OD OKRESU DIAGNOZY



Źródło: GUS.

**Wskaźniki 5-letnich przeżyć są najczęściej wykorzystywanym miernikiem, który odzwierciedla ogólną wydolność systemu ochrony zdrowia i jest używany do międzynarodowych porównań. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych w XXI wieku znacząco się poprawiły:** w latach 2000–2004 wskaźnik wynosił 50,1% u mężczyzn i 60,3% u kobiet. W latach 2015–2019 wskaźniki też znacząco wzrosły (szczególnie u mężczyzn – ponad 12 p.p.) i wyniosły **62,2% u mężczyzn i 70% u kobiet** (wykres 12).



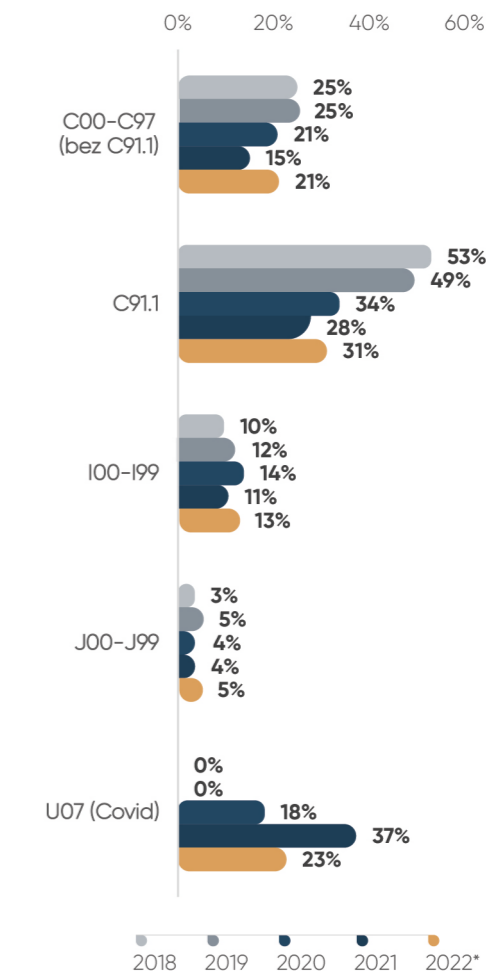
Znaczący wpływ na zachorowalność i umieralność w latach 2019–2022 miała pandemia COVID-19. W 2020 roku liczba zgonów zwiększyła się w stosunku do 2019 roku o ponad 65 tys., z czego większość przypadła na starsze grupy wiekowe. Największy wzrost umieralności ogółem dotyczył osób w wieku 70–74 lata (19%), 75–79 lat (19%) i 80–84 lata (19%). Nieco niższy, 14-procentowy wzrost umieralności, zanotowano w grupie 65–69 lat oraz 85 lat i więcej. Prawdopodobnie ubytek ludności powyżej 65. roku życia odpowiada za zmniejszenie zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową. Spadek zachorowalności był obserwowany również dla innych nowotworów.

Chorobowość określona na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów wskazuje, że w Polsce żyje ponad 4900 osób, u których postawiono diagnozę przewlekłej białaczki limfocytowej w ciągu ostatnich 5 lat. Chorobowość 10-letnia została oszacowana na niemal 8000 osób, natomiast chorobowość 20-letnia wynosi około 9900.

Interesujące jest porównanie przyczyny zgonu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. W latach 2018–2019 przyczyną zgonu około 50% pacjentów było PBL, zaś około 25% osób chorujących na przewlekłą białaczkę limfocytową zmarło z powodu innych nowotworów.

Od momentu rozpoczęcia pandemii COVID-19 znaczna część pacjentów (w 2020 – 18%, w 2021 – 37%, a w 2022 – 23%) zmarła w wyniku zakażenia SARS-CoV-2 (wykres 13).

**WYKRES 13.** PRZYCZYNY ZGONU PACJENTÓW CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ W POLSCE



\*Dane za 2022 rok niepełne.  
Źródło: GUS.



## Podsumowanie

Dotychczasowe wątpliwości dotyczące poprawności obrazu epidemiologicznego przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce wynikały przede wszystkim ze sposobu kodowania narzuconego przez Międzynarodową Statystyczną Klasyfikację Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) i sprawozdawania w ten sposób informacji o zachorowaniach przez KRN. W przeszłości podejmowano tę tematykę (<https://doi.org/10.5603/Hem.2016.0013>).

W Polsce w 2021 roku zdiagnozowano 1700 przypadków zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową, zmarły 772 osoby. **Obecnie w Polsce żyje ponad 10 tysięcy osób z przewlekłą białaczką limfocytową.**

**Częstość występowania PBL wzrasta po 40. roku życia** ze szczytem zachorowalności w ósmej-dziewiątej dekadzie życia; podobny wzorec obserwuje się w przy-

padku umieralności. Ponad trzy czwarte zachorowań i zgonów występuje po 65. roku życia.

Wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych wśród pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2019 poprawia się. **Wśród zdiagnozowanych w latach 2015-2019 wynosił 62% u mężczyzn i 70% u kobiet.**

**Znaczna część osób chorujących na przewlekłą białaczkę limfocytową umiera z innych przyczyn.**

Zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO, PBL i SLL to odrębne klinicznie manifestacje tej samej choroby<sup>34</sup>.

W związku z tym bardziej prawidłowe wydaje się używanie jednego histologicznego kodu dla SLL/PBL (9823/3) zamiast dwóch kodów ICD-10, czyli: C91.1 i C83.0, szczególnie, że postępowanie terapeutyczne powinno być takie samo w przypadku obu chorób.

## PBL w Polsce



**1700**

zdiagnozowane przypadki zachorowań w 2021 roku



**62%**

wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych wśród zdiagnozowanych w latach 2015-2019



**70%**



**10 000**

osoby z przewlekłą białaczką limfocytową



**772**

liczba zgonów w 2021 roku

03

## Struktura i koszty świadczeń realizowanych dla pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Decyzje refundacyjne Ministra Zdrowia w latach 2017-2024 w zakresie przewlekłej białaczki limfocytowej

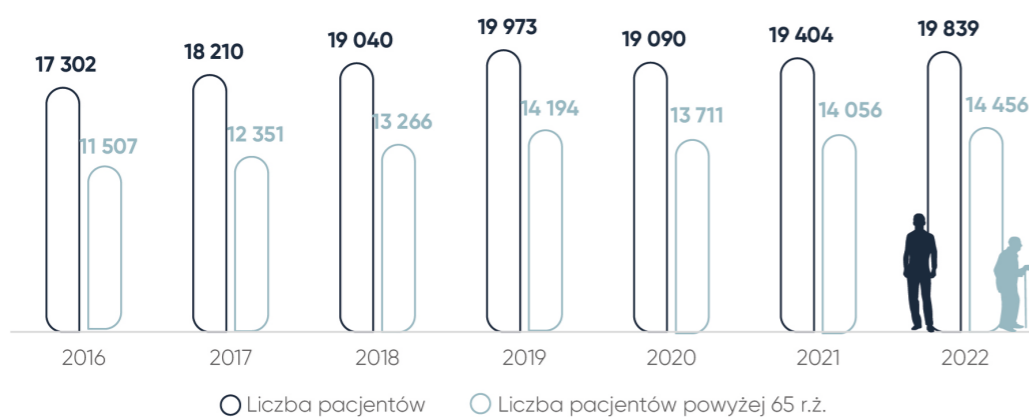
dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA

<sup>34</sup> Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703-1719, doi: 10.1038/s41375-022-01613-1, indexed in Pubmed: 35732831.

► Liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51

W 2016 roku liczba pacjentów, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51 „Inna opieka medyczna” wyniosła 17,3 tys. osób. W 2022 roku liczba pacjentów wzrosła do 19,8 tys. Z kolei liczba pacjentów powyżej 65 r.ż., którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51, w 2016 roku wyniosła 11,5 tys. Natomiast w 2022 roku liczba pacjentów wyniosła blisko 15 tys. osób (wykres 14).

WYKRES 14. LICZBA PACJENTÓW, KTÓRYM UDZIELONO ŚWIADCZEŃ Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1 LUB ROZPOZNANIEM WSPÓLISTNIEJĄCYM C91.1 PRZY ROZPOZNANIU GŁÓWNYM Z51, W LATACH 2016–2022

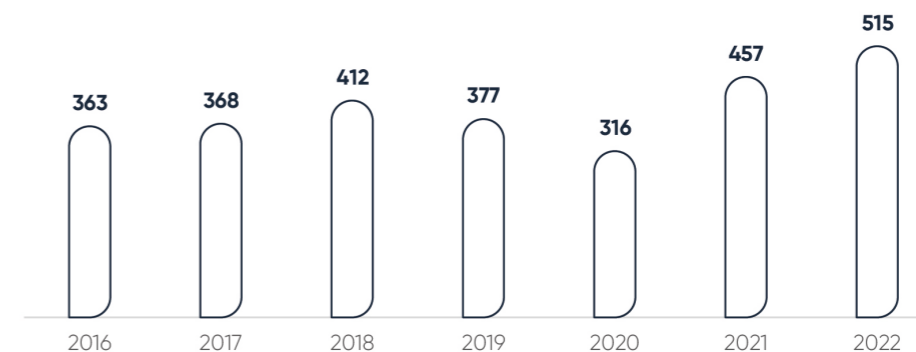


Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

► Liczba pacjentów, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51 i w tym samym roku kalendarzowym sprawozdano świadczenie „Porada lekarska związana z wydaniem karty DiLO” (niezależnie od rozpoznania)

W 2016 roku liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51 i w tym samym roku kalendarzowym sprawozdano świadczenie w ramach „Porady lekarskiej związanej z wydaniem karty DiLO”, wyniosła 363. Natomiast w 2022 roku liczba pacjentów wyniosła już 515 osób (wykres 15).

WYKRES 15. LICZBA PACJENTÓW, KTÓRYM W DANYM ROKU UDZIELONO ŚWIADCZENIA Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1 LUB ROZPOZNANIEM WSPÓLISTNIEJĄCYM C91.1 PRZY ROZPOZNANIU GŁÓWNYM Z51 I W TYM SAMYM ROKU SPRAWOZDANO ŚWIADCZENIE „PORADA LEKARSKA ZWIĄZANA Z WYDANIEM KARTY DILO”



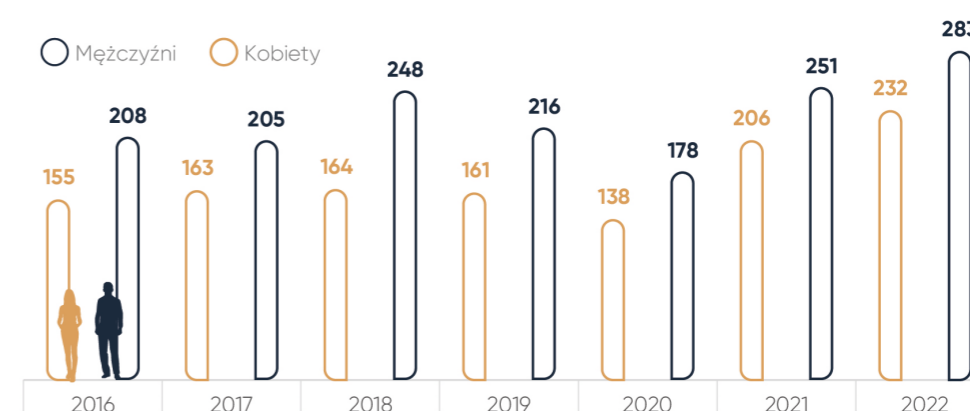
Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Wśród pacjentów, którym w danym roku udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym C91.1 lub z rozpoznaniem współistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51 i w tym samym roku kalendarzowym wydano kartę DiLO, było najwięcej osób płci męskiej. W 2016 roku było to 155 kobiet i 208 mężczyzn (mężczyźni stanowili 57%). Z kolei w 2022 roku liczba mężczyzn wyniosła 283, zaś kobiet 232 (wykres 16).

► Świadczeniodawcy sprawozdający co najmniej jedno świadczenie „Porada lekarska związana z wydaniem karty DiLO” z rozpoznaniem głównym C91.1

W 2016 roku w Polsce było 69 świadczeniodawców, którzy w danym roku sprawozdali co najmniej jedno świadczenie związane z wydaniem karty DiLO z rozpoznaniem

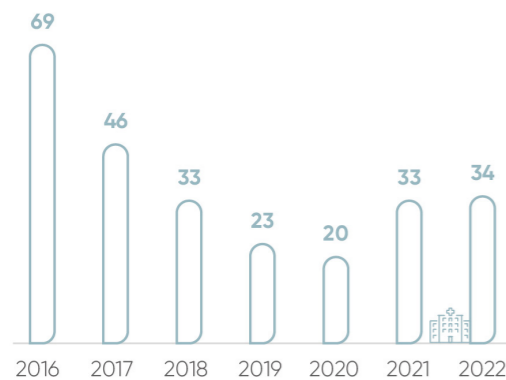
WYKRES 16. LICZBA PACJENTÓW, KTÓRYM W DANYM ROKU UDZIELONO ŚWIADCZENIA Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1 LUB ROZPOZNANIEM WSPÓLISTNIEJĄCYM C91.1 PRZY ROZPOZNANIU GŁÓWNYM Z51 I W TYM SAMYM ROKU SPRAWOZDANO ŚWIADCZENIE „PORADA LEKARSKA ZWIĄZANA Z WYDANIEM KARTY DILO”



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

głównym C91.1. W kolejnych latach liczba świadczeniodawców zmniejszyła się. W 2022 roku liczba świadczeniodawców wyniosła 34 (wykres 17).

**WYKRES 17.** LICZBA ŚWIADCZENIODAWCÓW, KTÓRZY W DANYM ROKU SPRAWOZDALI CO NAJMNIEJ JEDNO ŚWIADCZENIE „PORADA LEKARSKA ZWIĄZANA Z WYDANIEM KARTY DIŁO” Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1, W LATACH 2016–2022



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

**Najwięcej świadczeniodawców, którzy w danym roku sprawozdali co najmniej jedno świadczenie związane z wydaniem karty DIŁO z rozpoznaniem głównym C91.1, było w latach 2016–2022 w województwie mazowieckim.** W 2016 roku liczba świadczeniodawców w województwie mazowieckim wyniosła 15, a w 2022 roku zmniejszyła się do 9. Na drugim miejscu znajduje się województwo łódzkie: w 2016 roku było 9 takich świadczeniodawców, a w 2022 roku liczba ta zmniejszyła się do 3. Województwo pomorskie znajduje się na trzecim miejscu: w 2016 roku liczba świadczeniodawców wyniosła 7, natomiast w 2022 roku liczba ta zmniejszyła się do 3 (tabela 3).

### ► Świadczenia sprawozdane w ramach „Diagnostyki wstępnej – białaczki ostre i przewlekłe” i „Diagnostyki pogłębionej – białaczki ostre i przewlekłe” z rozpoznaniem głównym C91.1

W 2016 roku świadczenie „Diagnostyka wstępna – białaczki ostre i przewlekłe” było zrealizowane u 283 osób, a świadczenie „Diagnostyka pogłębiona – białaczki ostre i przewlekłe” u 344 osób. Świadczenia te w 2016 roku były realizowane przez 26 świadczeniodawców w Polsce. W 2022 roku świadczenie „Diagnostyka wstępna – białaczki ostre i przewlekłe” było zrealizowane u 323 osób przez 21 świadczeniodawców, a świadczenie „Diagnostyka pogłębiona – białaczki ostre i przewlekłe” u 385 osób przez 22 świadczeniodawców (wykres 18).

### ► Świadczenia sprawozdane z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51

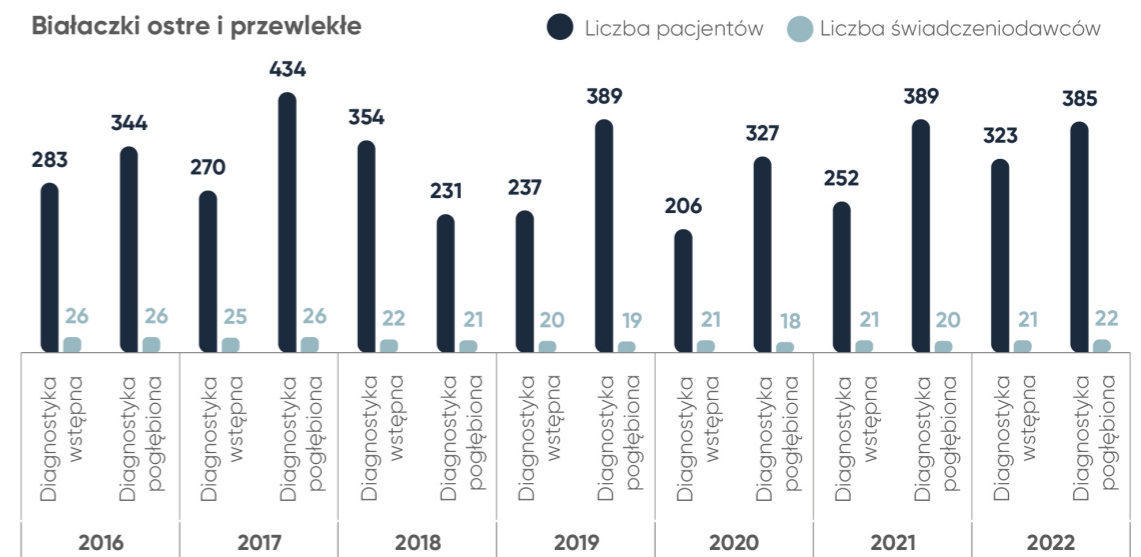
W latach 2016–2022 najwięcej pacjentów otrzymało świadczenia z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51 w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej. W 2016 roku wykonano te świadczenia w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej dla 1,9 tys. osób, w ramach Leczenia szpitalnego dla 5,7 tys. osób, a w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej dla 14,7 tys. osób.

**TABELA 3.** LICZBA ŚWIADCZENIODAWCÓW, KTÓRZY W DANYM ROKU SPRAWOZDALI CO NAJMNIEJ JEDNO ŚWIADCZENIE „PORADA LEKARSKA ZWIĄZANA Z WYDANIEM KARTY DIŁO” Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1, WEDŁUG WOJEWÓDZTW, W LATACH 2016–2022

Województwo świadczeniodawcy	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Mazowieckie	15	12	8	5	6	7	9
Łódzkie	9	9	6	4	4	1	3
Pomorskie	7	7	3	3	3	3	3
Świętokrzyskie	8	4	2	0	2	2	3
Zachodniopomorskie	6	6	3	2	1	3	3
Kujawsko-pomorskie	0	0	2	1	0	1	3
Dolnośląskie	9	1	3	2	1	1	2
Małopolskie	1	0	0	1	0	3	2
Opolskie	1	0	0	0	0	0	2
Podkarpackie	0	0	0	1	1	2	1
Podlaskie	1	1	0	0	0	0	1
Śląskie	5	1	3	3	1	5	1
Wielkopolskie	4	1	2	0	0	2	1
Lubelskie	0	1	1	1	0	2	0
Lubuskie	0	0	0	0	1	1	0
Warmińsko-mazurskie	3	3	0	0	0	0	0

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

**WYKRES 18.** ŚWIADCZENIA SPRAWOZDANE W RAMACH „DIAGNOSTYKI POGŁĘBIONEJ – BIAŁACZKI OSTRE I PRZEWLEKŁE” I „DIAGNOSTYKI WSTĘPNEJ – BIAŁACZKI OSTRE I PRZEWLEKŁE” Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1, W LATACH 2016–2022



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

W 2022 roku świadczenia zostały wykonane dla 4,3 tys. osób w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej, dla 6 tys. osób w ramach Leczenia szpitalnego oraz dla 16,7 tys. osób w ramach Ambulatoryjnej Opieki Zdrowotnej – był to wzrost o 13% względem liczby osób w 2016 roku (zobacz wykres 19).

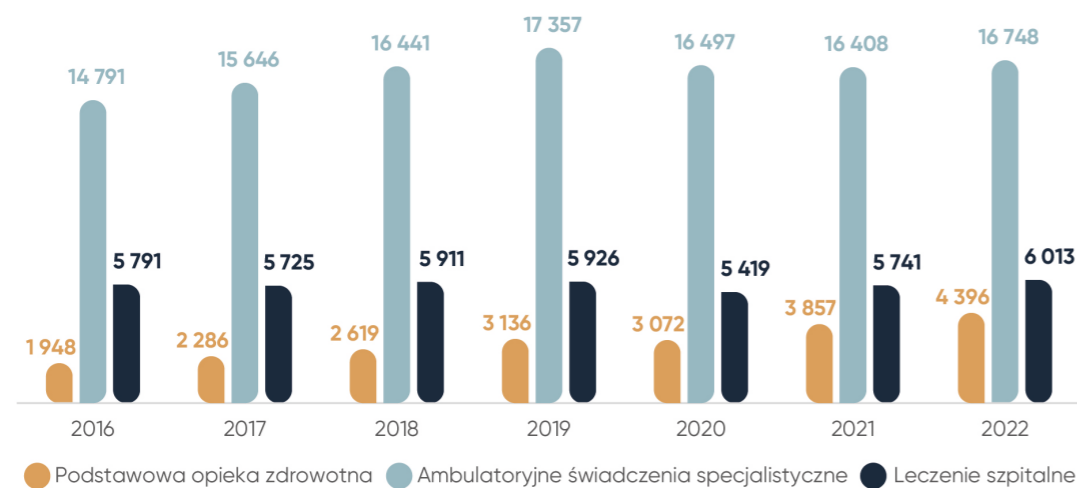
► **Podstawowe badania genetyczne, złożone badania genetyczne i zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych wykonane w ramach hospitalizacji z rozpoznaniem głównym C91.1**

W 2017 roku podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych zostały zrealizowane u 63 osób. Złożone badania genetyczne u 153 osób, a złożone badanie genetyczne u 168 osób.

W 2022 roku liczba osób, u których wykonano podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, wzrosła do 223 osób, a złożone badania genetyczne – do 373 osób, natomiast zaawansowane badania zostały wykonane u 320 osób (wykres 20).

W 2017 roku wartość refundacji podstawowych badań genetycznych w chorobach nowotworowych wyniosła 39,2 tys. zł. Wartość refundacji złożonych badań genetycznych w chorobach nowotworowych wyniosła 191,9 tys. zł, a wartość refundacji zaawansowanych badań genetycznych wyniosła 389,7 tys. zł.

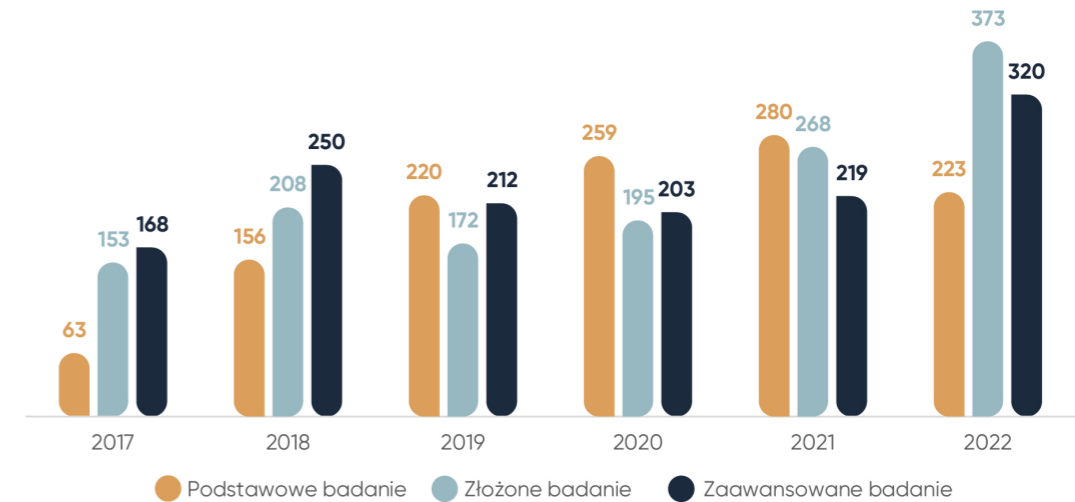
**WYKRES 19.** LICZBA OSÓB, U KTÓRYCH WYKONANO ŚWIADCZENIA SPRAWOZDANE Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1 LUB ROZPOZNANIEM WSPÓŁISTNIEJĄCYM C91.1 PRZY ROZPOZNANIU GŁÓWNYM Z51, WG RODZAJU ŚWIADCZEŃ, W LATACH 2016–2022



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.



**WYKRES 20.** LICZBA OSÓB HOSPITALIZOWANYCH, U KTÓRYCH WYKONANO ŚWIADCZENIA Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1 W RAMACH ZAKRESU „HEMATOLOGIA–HOSPITALIZACJA” I „ONKOLOGIA I HEMATOLOGIA DZIECIĘCA – HOSPITALIZACJA”, SPRAWOZDANYCH W RAMACH „PODSTAWOWYCH BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH”, „ZŁOŻONYCH BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH” I „ZAAWANSOWANYCH BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH” W LATACH 2017–2022



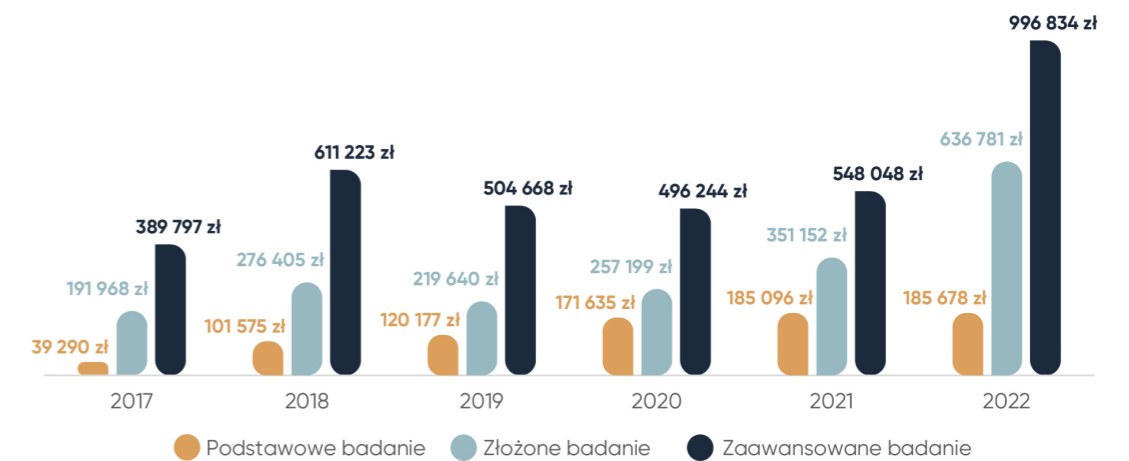
Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.



W 2022 roku wartość refundacji podstawowych badań genetycznych wzrosła do 185,7 tys. zł, refundacja złożonych badań genetycznych do

636,7 tys. zł, refundacja zaawansowanych badań genetycznych do 996,8 tys. zł (wykres 21).

**WYKRES 21.** WARTOŚĆ REFUNDACJI ŚWIADCZEŃ Z ZAKRESU HOSPITALIZACJI Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1 W RAMACH ZAKRESÓW „HEMATOLOGIA–HOSPITALIZACJA” I „ONKOLOGIA I HEMATOLOGIA DZIECIĘCA – HOSPITALIZACJA” ORAZ WYKONANYCH „PODSTAWOWYCH BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH”, „ZŁOŻONYCH BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH”, „ZAAWANSOWANYCH BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH” W LATACH 2017–2022



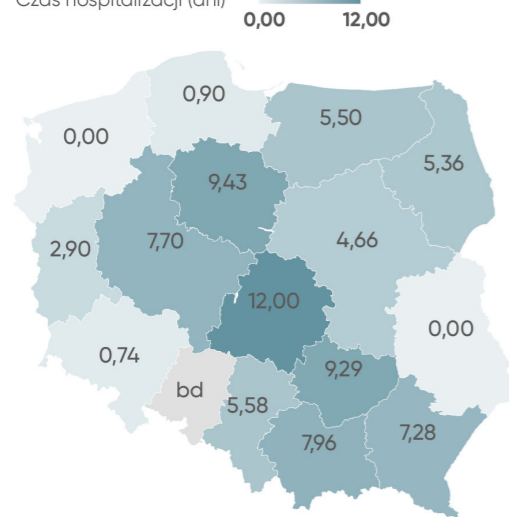
Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.





**WYKRES 26.** CZAS TRWANIA HOSPITALIZACJI (W DNIACH) Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1 I WYKONANYMI „ZAAWANSOWANYMI BADANAMI GENETYCZNYMI W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH”, WG WOJEWÓDZTW

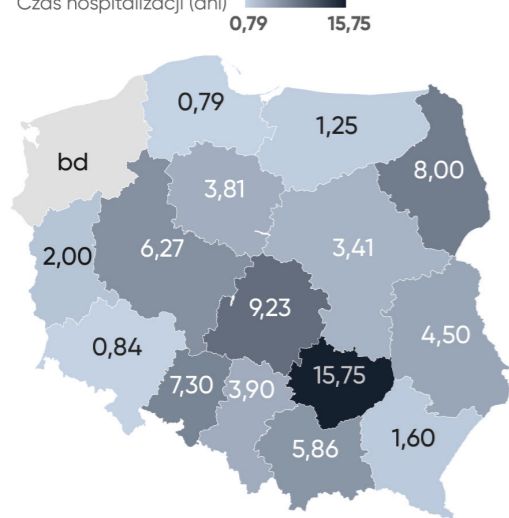
Zaawansowane badanie genetyczne  
Czas hospitalizacji (dni)



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

**WYKRES 27.** CZAS TRWANIA HOSPITALIZACJI (W DNIACH) Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1 I WYKONANYMI „ZŁOŻONYMI BADANAMI GENETYCZNYMI W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH”, WG WOJEWÓDZTW

Złożone badanie genetyczne  
Czas hospitalizacji (dni)



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Najdłuższy czas trwania hospitalizacji z rozpoznaniem głównym C91.1, związanych z wykonaniem złożonych badań genetycznych miał miejsce w województwie świętokrzyskim – 15,7 dni, kolejno w województwach: łódzkim (9,23 dnia) oraz podlaskim (8 dni). Natomiast najkrótszy czas trwania hospitalizacji miał miejsce w województwach: warmińsko-mazurskim (1,25 dnia), dolnośląskim (0,84 dnia), a także pomorskim (0,79 dnia). Dla województwa zachodniopomorskiego brak takich danych (wykres 27).

### ► Świadczeniodawcy, którzy sprawozdali co najmniej jedno świadczenie w ramach Programu lekowego przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem, Programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem oraz Programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem

W 2016 roku zaledwie 5 świadczeniodawców sprawozdało co najmniej jedno świadczenie w ramach:

- Program lekowy – leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem;
- Leki w programie lekowym – leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem;
- Program lekowy – leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem;
- Leki w programie lekowym – leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem;

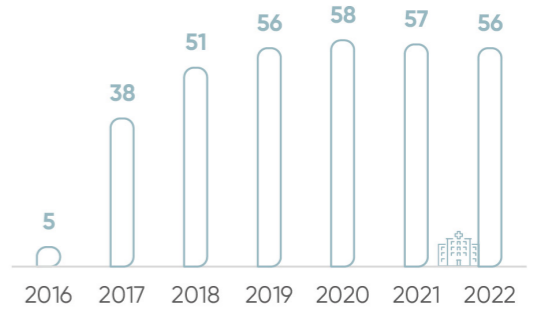
- Program lekowy – leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem;
- Leki w programie lekowym – leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem.

W 2022 roku liczba świadczeniodawców sprawozdających co najmniej jedno świadczenie w ramach wskazanych programów lekowych wyniosła 56 (wykres 28).

W 2016 roku tylko 5 świadczeniodawców realizowało wymienione programy lekowe, byli to świadczeniodawcy w województwach: mazowieckim, dolnośląskim, małopolskim, podkarpackim i świętokrzyskim. Natomiast w 2022 roku najwięcej świadczeniodawców realizujących wymienione programy lekowe było w województwie

mazowieckim – 8 świadczeniodawców. W województwie śląskim wymienione programy lekowe realizowało 6 świadczeniodawców, a w województwie dolnośląskim, kujawsko-pomorskim i wielkopolskim po 5 świadczeniodawców (tabela 4).

**WYKRES 28.** LICZBA ŚWIADCZENIODAWCÓW, KTÓRZY SPRAWOZDALI CO NAJMNIEJ JEDNO ŚWIADCZENIE W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ”, W LATACH 2016-2022



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

**TABELA 4.** LICZBA ŚWIADCZENIODAWCÓW, KTÓRZY SPRAWOZDALI CO NAJMNIEJ JEDNO ŚWIADCZENIE W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ”, W LATACH 2016-2022

Województwo świadczeniodawcy	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Mazowieckie	1	6	7	7	8	8	8
Śląskie	0	4	7	8	7	8	6
Dolnośląskie	1	4	5	5	5	5	5
Kujawsko-pomorskie	0	2	2	3	4	3	5
Wielkopolskie	0	3	5	6	5	5	5
Lubelskie	0	2	3	3	4	4	4
Małopolskie	1	2	3	3	4	4	4
Pomorskie	0	3	4	4	4	4	4
Podlaskie	0	2	2	3	3	3	3
Lubuskie	0	1	2	2	2	2	2
Łódzkie	0	2	2	2	2	2	2
Podkarpackie	1	2	2	2	3	3	2
Warmińsko-mazurskie	0	0	2	3	3	2	2
Zachodniopomorskie	0	3	3	3	2	2	2
Opolskie	0	1	1	1	1	1	1
Świętokrzyskie	1	1	1	1	1	1	1

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

► Pacjenci, którym udzielono co najmniej jednego świadczenia w ramach programów lekowych „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową” B.79, B.92 i B.103

W 2016 roku liczba pacjentów, którym udzielono co najmniej jednego świadczenia w ramach Programu lekowego przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem, Programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem oraz Programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem, wyniosła 5 osób. W kolejnych latach liczba pacjentów w programach lekowych wzrastała.

**W 2022 roku liczba pacjentów wzrosła aż do prawie 2,3 tys. osób** (wykres 29).

Według danych NFZ w pierwszej połowie 2023 r. w programie lekowym B.79 było leczonych 2 852 pacjentów. Największa liczba pacjentów (1 372) była leczona wenetoklaksem, następnie ibrutynibem (859), obinutuzumabem (373) i akalabrutynibem (247).<sup>35</sup>

**WYKRES 29.** LICZBA PACJENTÓW, KTÓRYM UDZIELONO CO NAJMNIEJ JEDNEGO ŚWIADCZENIA W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ” B.79, B.92 I B.103



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

**TABELA 5.** LICZBA PACJENTÓW W PROGRAMACH LEKOWYCH B.79, B.92, B.103 (2022 R. I I POŁOWA 2023 R.)

Lek	Liczba pacjentów w programach lekowych B.79, B.92 i B.103 w 2022 r.	Liczba pacjentów w połączonym programie lekowym B.79 w pierwszej połowie 2023 r.
VENETOCLAXUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	1 388	1 373
IBRUTINIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	767	859
OBINUTUZUMABUM – P – POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	562	373
ACALABRUTINIBUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	-	247
<b>Razem</b>	<b>2 717</b>	<b>2 852</b>

Źródło. Opracowanie własne na podstawie Uchwał Rady NFZ.

<sup>35</sup> Uchwała Nr 24/2023/IV z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-242023iv,6643.html>

**W objętych analizą latach największą liczbą pacjentów**, u których wykonano świadczenia w ramach Programu lekowego przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem, Programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem oraz Programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem, odnotowano **w województwie mazowieckim, a następnie kolejno w województwach dolnośląskim i pomorskim.**

W województwie mazowieckim w 2016 roku było to <5 osób, a w 2022 roku już 420 osób.

W województwie dolnośląskim świadczenia

w ramach wskazanych programów lekowych zostały wykonane w 2016 roku dla <5 osób, a w 2022 roku liczba pacjentów wzrosła do 240. Z kolei w województwie pomorskim w 2016 roku nie wykonano żadnych świadczeń w ramach wskazanych programów lekowych, natomiast w 2022 roku wykonano świadczenia dla 212 osób (tabela 6).

► Refundacja świadczeń w programach lekowych „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej” B.79, B.92 i B.103

W 2016 roku **wartość refundacji świadczeń** w ramach Programu lekowego przewlekłej

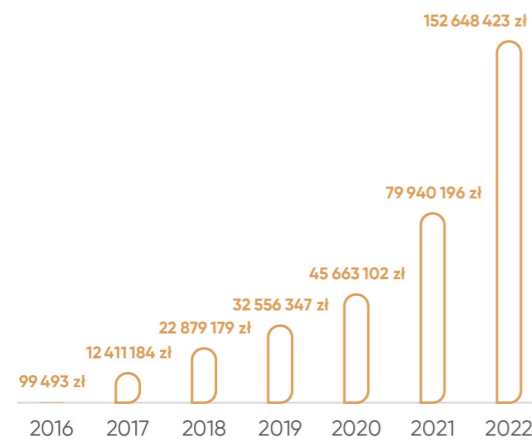
**TABELA 6.** LICZBA PACJENTÓW, KTÓRYM UDZIELONO CO NAJMNIEJ JEDNEGO ŚWIADCZENIA W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ” B.79, B.92 I B.103

Województwo świadczeniodawcy	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Mazowieckie</b>	<5	32	89	122	197	283	420
<b>Dolnośląskie</b>	<5	18	39	99	106	152	240
<b>Pomorskie</b>	-	10	54	93	122	158	212
<b>Śląskie</b>	-	10	47	73	107	145	205
<b>Lubelskie</b>	-	9	49	73	96	112	179
<b>Małopolskie</b>	<5	20	64	82	92	125	176
<b>Wielkopolskie</b>	-	5	41	83	100	125	146
<b>Podkarpackie</b>	<5	12	23	43	69	88	125
<b>Kujawsko-pomorskie</b>	-	4	13	29	66	109	121
<b>Łódzkie</b>	-	3	11	19	33	50	94
<b>Zachodniopomorskie</b>	-	8	22	32	48	70	87
<b>Podlaskie</b>	-	5	19	42	53	58	79
<b>Warmińsko-mazurskie</b>	-	-	5	18	29	49	64
<b>Świętokrzyskie</b>	<5	4	23	48	43	53	61
<b>Opolskie</b>	-	4	11	22	34	37	47
<b>Lubuskie</b>	-	1	8	13	20	33	40

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

białaczki limfocytowej obinutuzumabem, Programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem oraz Programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem, **z uwzględnieniem wydatków na leki w programach i inne świadczenia, wyniosła 99,4 tys. zł.** Natomiast w 2022 roku wartość refundacji wzrosła do 152,6 mln zł (wykres 30).

**WYKRES 30.** CAŁKOWITA WARTOŚĆ REFUNDACJI ŚWIADCZEŃ W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH „LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ” B.79, B.92 I B.103, W LATACH 2016-2022



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

**TABELA 7.** WARTOŚĆ REFUNDACJI ŚWIADCZEŃ W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH „LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ” B.79, B.92 I B.103, W PODZIALE NA LEKI W PROGRAMIE I INNE ŚWIADCZENIA, W LATACH 2016-2022

Rok	Leki w programie lekowym	Świadczenia w programie lekowym
2016	96 941 zł	2 552 zł
2017	11 652 279 zł	758 905 zł
2018	20 836 214 zł	2 042 964 zł
2019	28 711 421 zł	3 844 926 zł
2020	40 433 003 zł	5 230 099 zł
2021	72 902 556 zł	7 037 640 zł
2022	139 093 101,12 zł	13 555 322 zł

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

W latach 2016-2022 największy udział spośród wydatków na refundację świadczeń w ramach Programu lekowego przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem, Programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem oraz Programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem stanowiły **wydatki na substancje czynne.** W 2016 roku wartość refundacji produktów leczniczych w ramach wymienionych programów lekowych wyniosła 96,9 tys. zł, a wartość refundacji innych świadczeń – 2,5 tys. zł.

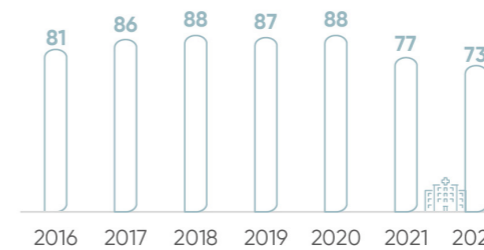
W 2022 roku wartość produktów leczniczych wzrosła do 139 mln zł, natomiast wartość świadczeń wyniosła 13,5 mln zł (tabela 7).



### ► Średni koszt pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową leczonego w programie lekowym w 2022 r. wg Map Potrzeb Zdrowotnych

Według Map Potrzeb Zdrowotnych w 2022 r. średni koszt pacjenta leczonego w programie lekowym B.79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem wyniósł 37 684 zł, średni koszt pacjenta leczonego w programie lekowym B.92. Leczenie

**WYKRES 31.** LICZBA ŚWIADCZENIODAWCÓW, KTÓRZY SPRAWOZDALI CO NAJMNIEJ JEDNO ŚWIADCZENIE W RAMACH TYPU UMOWY 03/3: LECZENIE SZPITALNE – CHEMIOTERAPIA, Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1 LUB ROZPOZNANIEM WSPÓLISTNIEJĄCYM C91.1 PRZY ROZPOZNANIU GŁÓWNYM Z51, W LATACH 2016-2022



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

**TABELA 8.** ŚREDNI KOSZT LECZENIA PACJENTA Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ W PROGRAMACH LEKOWYCH: LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ B.79, B.92 I B.103, WG MAP POTRZEB ZDROWOTNYCH, W 2022 R.

Nazwa programu lekowego	Liczba pacjentów	Wydatki na leki (zł)	Wydatki towarzyszące realizacji programów lekowych (zł)	Łączne wydatki płatnika na programy lekowe (zł)	Średni wydatek płatnika na pacjenta (zł)
<b>B.79.</b> Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem	575	18 940 873	2 727 180	21 668 053	<b>37 684</b>
<b>B.92.</b> Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem	780	71 652 030	2 741 280	74 393 310	<b>95 376</b>
<b>B.103.</b> Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem	1 399	120 069 416	8 063 010	128 132 426	<b>91 589</b>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Map Potrzeb Zdrowotnych.

chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem wyniósł 95 376 zł, zaś średni koszt pacjenta leczonego w programie lekowym B.103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wyniósł 91 589 zł.<sup>36</sup>

### ► Świadczeniodawcy, którzy sprawozdali co najmniej jedno świadczenie w ramach typu umowy 03/3: Leczenie szpitalne – chemioterapia z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współlistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51

W 2016 roku liczba świadczeniodawców, którzy sprawozdali co najmniej jedno świadczenie w ramach umowy Leczenie szpitalne – chemioterapia z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współlistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51, wyniosła 81. W 2022 roku liczba świadczeniodawców spadła do 73 (wykres 31).

<sup>36</sup> <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/>

Najwyższa liczba świadczeniodawców, którzy sprawozdali co najmniej jedno świadczenie w ramach Leczenia szpitalnego – chemioterapia z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51, miała miejsce w 2022 r. w województwach mazowieckim (11 świadczeniodawców), śląskim (9 świadczeniodawców), dolnośląskim (7 świadczeniodawców). Zmiany w liczbie świadczeniodawców w poszczególnych województwach w analizowanym okresie ilustruje tabela 9.

**TABELA 9.** LICZBA ŚWIADCZENIODAWCÓW, KTÓRZY SPRAWOZDALI CO NAJMNIEJ JEDNO ŚWIADCZENIE W RAMACH TYPU UMOWY 03/3: LECZENIE SZPITALNE – CHEMIOTERAPIA Z ROZPOZNANIEM GŁÓWNYM C91.1 LUB Z ROZPOZNANIEM WSPÓLISTNIEJĄCYM C91.1 PRZY ROZPOZNANIU GŁÓWNYM Z51, WG WOJEWÓDZTW, W LATACH 2016–2022

Województwo świadczeniodawcy	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Mazowieckie	12	12	14	16	14	12	11
Śląskie	12	13	14	12	13	11	9
Dolnośląskie	9	10	7	8	9	7	7
Kujawsko-pomorskie	3	5	5	5	5	6	6
Wielkopolskie	8	7	11	8	8	6	6
Lubelskie	4	6	5	4	5	5	4
Małopolskie	6	7	7	5	6	5	4
Podkarpackie	4	4	4	5	5	4	4
Pomorskie	5	5	4	4	4	4	4
Podlaskie	3	3	4	4	5	4	3
Łódzkie	4	3	3	3	3	3	5
Warmińsko-mazurskie	3	3	3	4	4	3	3
Zachodniopomorskie	3	3	3	5	3	3	3
Lubuskie	2	2	2	2	2	2	2
Opolskie	2	1	1	1	1	1	1
Świętokrzyskie	1	2	1	1	1	1	1

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ

### ► Decyzje refundacyjne Ministra Zdrowia w zakresie przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2017–2024

W latach 2017–2024 znacząco poprawił się dostęp refundacyjny do nowych cząsteczkowoskazań w zakresie terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Od stycznia 2023 r. połączono w jeden scalony program lekowy B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” wcześniejsze programy lekowe: 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)” oraz B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)”.

**TABELA 10.** DECYZJE REFUNDACYJNE MINISTRA ZDROWIA W ZAKRESIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ W LATACH 2017–2024

Data refundacji	Lek	Program lekowy	Wskazanie refundacyjne
1 września 2017	Ibruvica ibrutynib	B.92. IBRUTYNIB W LECZENIU CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD 10: C91.1)	W leczeniu dorosłych chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową z obecnością delecji 17p i/ lub mutacji TP53.
1 stycznia 2019	Venclyxto wenetoklaks	B.103. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ WENETOKLAKSEM	W leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, z mutacją TP53 lub delecją 17p, którzy przestali odpowiadać na ibrutynib.
1 listopada 2019	Venclyxto wenetoklaks	B.103. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ WENETOKLAKSEM LUB WENETOKLAKSEM W SKOJARZENIU Z RYTUKSYMABEM (ICD 10: C.91.1)	Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem w terapii chorych bez i z delecją 17p lub/i mutacją TP53
1 listopada 2021	Venclyxto wenetoklaks	B.103. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ WENETOKLAKSEM (ICD 10: C.91.1)	Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w I linii wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (Choroba rzadka)
1 listopada 2021	Venclyxto wenetoklaks	B.103. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ WENETOKLAKSEM (ICD 10: C.91.1)	Umożliwienie terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem szerszej populacji chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (Choroba rzadka)
1 stycznia 2023	Połączenie programów lekowych w przewlekłej białaczce limfocytowej	B.79. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1)	<p>Połączenie w jeden scalony program lekowy B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” aktualnie refundowanych terapii w ramach programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”,</li> <li>» B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”,</li> <li>» B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)”, a jednocześnie:</li> <li>» udostępnienie terapii ibrutynibem i akalabrutynibem w I linii leczenia dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV oraz</li> <li>» udostępnienie terapii akalabrutynibem od II linii leczenia.</li> </ul> <p>Rozszerzenie aktualnie refundowanego wskazania dla ibrutynibu od II linii leczenia pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53).</p>

Data refundacji	Lek	Program lekowy	Wskazanie refundacyjne
1 stycznia 2023	<b>Calquence</b> <i>akalabrutynib</i>	B.79. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1)	Leczenie akalabrutynibem w monoterapii od II linii leczenia dorosłych chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) oraz dorosłych chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53), po wcześniejszym leczeniu wenetoklaksem w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub w przypadku przeciwwskazań do zastosowania wenetoklaksu z przeciwciałem anti-CD20.
1 stycznia 2023	<b>Calquence</b> <i>akalabrutynib</i>	B.79. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1)	Leczenie akalabrutynibem w monoterapii w I linii leczenia dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem <i>IgHV</i> .
1 stycznia 2023	<b>Imbruvica</b> <i>ibrutynib</i>	B.79. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1)	Leczenie ibrutynibem w monoterapii od II linii leczenia dorosłych chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). [Rozszerzenie aktualnie refundowanego wskazania dla pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53)]
1 stycznia 2023	<b>Imbruvica</b> <i>ibrutynib</i>	B.79. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1)	Leczenie ibrutynibem w monoterapii w I linii leczenia dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem <i>IgHV</i> . (Choroba rzadka)
1 stycznia 2024	<b>Venclyxto</b> <i>wenetoklaks</i>	B.79. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1)	Leczenie I linii populacji FIT dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (rozszerzenie aktualnie refundowanego wskazania o populację FIT).
1 stycznia 2024	<b>Brukinsa</b> <i>zanubrutynib</i>	B.79. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1)	Leczenie I linii i kolejnych linii u dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową zanubrutynibem w monoterapii.

Źródło: Opracowanie własne.

04

## Wyzwania i szanse w leczeniu pacjentów z PBL – perspektywa kliniczna

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos

Podejścia do leczenia PBL mogą się różnić, w zależności od takich czynników jak wiek, profil czynników rokowniczych – molekularnych i cytogenetycznych – oraz ogólny stan zdrowia pacjenta. Aktualnie stosowane opcje leczenia PBL obejmują terapię celowaną oraz stosowaną rzadziej immunochemioterapię. Ważne, aby prawidłowo rozpoznać chorobę, która nie u wszystkich chorych wymaga rozpoczęcia terapii, oraz określić czynniki rokownicze. W niniejszym opracowaniu omówiono trzy obszary kliniczne konieczne dla zapewnienia kompleksowej opieki nad chorym na PBL:

1. diagnostyka,
2. leczenie przeciwbiałaczkowe,
3. leczenie wspomagające i profilaktyka.

## 1. Diagnostyka



Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) zazwyczaj odbywa się na podstawie oceny klinicznej, wyników badań laboratoryjnych, badań obrazowych i, jeśli to konieczne, badania szpiku kostnego.

### Procedury diagnostyczne w przypadku PBL

#### ➤ Historia medyczna i badanie fizykalne

Aby poznać objawy u pacjenta, czynniki ryzyka i ogólny stan zdrowia, przeprowadza się dokładny wywiad medyczny. Badanie fizykalne może ujawnić powiększone węzły chłonne, śledzionę lub wątrobę, co jest częstym objawem PBL.

#### ➤ Morfologia krwi

Pełna morfologia krwi. PBL jest często wykrywana przypadkowo w czasie przeprowadzania rutynowych badań krwi. Często stwierdza się podwyższoną liczbę białych krwinek, szczególnie limfocytów.

#### ➤ Rozmaz krwi obwodowej

Rozmaz krwi można zbadać pod mikroskopem w celu oceny morfologii komórek krwi, w tym wyglądu nieprawidłowych limfocytów. Poza zwiększeniem liczby limfocytów obserwuje się tzw. „cienie Gumprechta”, czyli fragmenty rozpadłych komórek.

#### ➤ Cytometria przepływowa

Cytometria przepływowa jest kluczowym narzędziem diagnostycznym PBL. Pomaga zidentyfikować i scharakteryzować nieprawidłowe limfocyty B na podstawie ekspresji markerów powierzchniowych, które nie występują na zdrowych komórkach B.

#### ➤ Analiza cytogenetyczna oraz fluorescencyjna hybrydizacja in situ (FISH)

Testy te badają nieprawidłowości genetyczne w komórkach białaczkowych. Specy-

ficzne zmiany chromosomalne, takie jak np. brak części chromosomów, na których znajdują się określone geny, np. delecja ramienia krótkiego chromosomu 17, na którym znajduje się gen TP53 – del(17p) mogą wpływać na decyzje dotyczące leczenia i rokowanie.

#### ➤ Badania molekularne

Testy te badają nieprawidłowości genetyczne w komórkach białaczkowych. Zmiany sekwencji nukleotydów kodujących geny prowadzą do ich nieprawidłowej funkcji (np. mutacja w genie TP53), a w przypadku genów kodujących części zmienne łańcuchów ciężkich immunoglobulin (IGHV) określają podtyp choroby – status IGHV zmutowany lub niezmutowany. Wyniki tych badań mogą wpływać na decyzje dotyczące leczenia i rokowanie.

#### ➤ Biopsja i aspiracja szpiku kostnego

W niektórych przypadkach można wykonać biopsję szpiku kostnego i aspirację w celu analizy komórek w szpiku kostnym. Pomaga to określić zakres zajęcia szpiku przez nieprawidłowe komórki białaczkowe oraz przyczyny zmniejszenia liczby prawidłowych komórek – np.: niedokrwistości lub małopłytkowości.

#### ➤ Badania obrazowe

Do oceny wielkości węzłów chłonnych, śledziony i wątroby można zastosować badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa lub USG. Testy te dostarczają informacji o stopniu zaawansowania choroby.

#### ➤ Biopsja węzła chłonnego (jeśli to konieczne)

W niektórych przypadkach można wykonać biopsję węzła chłonnego w celu potwierdzenia diagnozy i dostarczenia dodatkowych informacji na temat charakterystyki komórek PBL.



Po potwierdzeniu diagnozy należy określić stopień zaawansowania PBL, co pomoże w podjęciu decyzji dotyczących leczenia.

**Ocena stopnia zaawansowania uwzględnia takie czynniki jak liczba nieprawidłowych limfocytów, wielkość węzłów chłonnych i narządów oraz obecność objawów.**

W przypadku PBL powszechnie stosuje się systemy stopniowania Raia i Bineta.

## 2. Leczenie PBL



Leczenie PBL to proces zależny od różnych czynników, w tym od stadium choroby, obecności objawów, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i specyficznych cech genetycznych komórek białaczkowych.

**Możliwości leczenia PBL mogą obejmować:**

➤ **Aktywną obserwację** (tzw. „watch and wait” – „obserwuj i czekaj”)

W niektórych przypadkach, szczególnie w przypadku PBL we wczesnym stadium bez objawów, można zastosować podejście „obserwuj i czekaj”. Wiąże się to z monitorowaniem choroby bez natychmiastowego leczenia do czasu jej postępu.



**U 1/3 chorych choroba nigdy nie będzie wymagała leczenia.** Wyniki badań klinicznych nie wskazują na to, aby wcześniejsze rozpoczynanie terapii u chorych bez wskazań do leczenia przynosiło korzyści.

➤ **Immunochemioterapia**

Tradycyjne leki stosowane w chemioterapii, jak fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab (FCR), są stosowane w leczeniu PBL. Obecnie ich stosowanie jest jednak coraz rzadsze i zarezerwowane dla przypadków, w których bardziej ukierunkowane terapie nie są odpowiednie.

➤ **Terapie celowane**

Terapie celowane skupiają się w szczególności na szlakach sygnalizacyjnych i białkach zaangażowanych w PBL. Powszechnie stosowane terapie celowane to:

- » **Inhibitory BTK:** Leki takie jak ibrutinib, akalabrutynib i zanubrutynib

działają na szlak BTK (kinaza tyrozynowa Brutona), zakłócając sygnały promujące przeżycie i wzrost komórek PBL.

- » **Inhibitory BCL-2:** Wenetoklaks hamuje białko BCL-2, promując apoptozę (programowaną śmierć komórki) w komórkach PBL.
- » **Przeciwciała monoklonalne anty-CD20:** rytuksymab, obinutuzumab i inne przeciwciała anty-CD20 można stosować do celowania w komórki PBL.

➤ **Przeszczepienie komórek macierzystych**

Rzadko, w przypadku niektórych młodszych i sprawnych pacjentów, można rozważyć allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, szczególnie jeśli choroba ma agresywny przebieg, cechy wysokiego ryzyka genetycznego lub nastąpił nawrót/oporność po początkowym leczeniu.

➤ **Badania kliniczne**

Udział w badaniach klinicznych może zapewnić dostęp do innowacyjnych terapii i przyczynić się do postępu w leczeniu PBL.

Obecnie badane są nowe leki celowane, jak również terapie komórkowe, np. CAR-T (limfocyty zawierające chimeryczne receptory antygenowe).



### 3. Leczenie wspomagające i profilaktyka



Terapia wspomagająca i profilaktyka odgrywają ważną rolę w leczeniu PBL. Podczas gdy leczenie przeciwbiałaczkowe obejmuje terapie przyczynowe, opieka wspomagająca zajmuje się objawami, powikłaniami i ogólnym samopoczuciem chorego.

**Niektóre aspekty terapii wspomagającej w PBL:**

➤ **Zapobieganie infekcjom**

Pacjenci z PBL mają zwiększone ryzyko infekcji ze względu na upośledzoną funkcję układu odporności. Pacjentom często zaleca się szczepienia w celu zapobiegania powszechnym infekcjom, takim jak m.in. grypa i COVID-19. Na ogół unika się tzw. żywych szczepionek ze względu na osłabiony układ odpornościowy pacjentów. Można też przepisać profilaktyczne antybiotyki lub leki przeciwwirusowe. Zalecenia dotyczące szczepień dla osób chorych na PBL mogą się różnić, w zależności od stanu zdrowia, stadium choroby i stosowanego leczenia. Ważne, aby pacjenci konsultowali się z lekarzem w celu opracowania spersonalizowanego planu szczepień. Szczepienia w populacji ogólnej przyczyniają

się do powstawania odporności zbiorowej. Zaszczepienie znacznej części populacji pomaga chronić nawet osoby, które ze względów medycznych nie odpowiadają optymalnie na szczepienie, np. osoby z obniżoną odpornością i PBL. Ta pośrednia ochrona jest ważna dla zapobiegania rozprzestrzenianiu się chorób w społeczeństwie. Ze względu na dużą zmienność wirusów, uzyskanie odporności zbiorowej w przypadku wielu chorób zakaźnych nie jest możliwe (np. grypa, COVID-19), dlatego konieczne jest powtarzanie szczepień oraz szczepienie osób mających kontakt z pacjentem mającym upośledzoną odporność – domownicy, personel medyczny.

➤ **Szczepionka przeciw grypie**

Zaleca się coroczne szczepienie przeciwko grypie. Szczepienie trójwartymi i nowszymi czterowalentnymi szczepionkami przeciw grypie zaleca się wszystkim pacjentom chorym na PBL, członkom ich rodzin i opiekunom. Szczepienie należy zaplanować przed rozpoczęciem leczenia i przed rozpoczęciem nowego sezonu grypowego lub po zakończeniu leczenia, gdy występuje głęboka odpowiedź na terapię.

Zalecane jest szczepienia personelu medycznego świadczącego opiekę zdrowotną na oddziałach.

➤ **Szczepienie przeciwko COVID-19**

Szczepienie przeciw COVID-19 jest ogólnie zalecane osobom chorym na PBL. Konkretna szczepionka i termin jej podania mogą



zależać od indywidualnych okoliczności i aktualizacji wytycznych dotyczących szczepień przeciwko COVID-19. Obecnie zalecane jest przyjęcie kolejnej dawki szczepionki, uwzględniającej aktualnie występujące warianty wirusa: Omikron i Kraken.

Zalecane jest szczepienie personelu medycznego świadczącego opiekę zdrowotną na oddziałach.

#### ➤ **Szczepionka przeciw półpaścowi**

Ze względu na częstsze występowanie półpaśca u chorych z niedoborami odporności, kliniczny przebieg choroby oraz możliwe powikłania (m.in. popółpaścowy ból neuropatyczny/ neuralgia) na ogół zaleca się szczepienie. Najskuteczniejsza i zalecana w grupie chorych z niedoborem odporności jest rekombinowana szczepionka przeciwko glikoproteinie E (Shingrix). Ta szczepionka nie jest tożsama ze szczepionką przeciw ospie wietrznej, która jest szczepionką żywą i nie powinna być podawana osobom z obniżoną odpornością. Szczepionki Shingrix, która służy do profilaktyki półpaśca, nie powinniśmy stosować do profilaktyki u osób, które dotychczas nie chorowały na ospę wietrzną, ponieważ do zapobiegania ospie wietrznej służy inna szczepionka.

#### ➤ **Szczepionki przeciw pneumokokom**

W celu ochrony przed zapaleniem płuc i innymi infekcjami pneumokokowymi często zaleca się zarówno skoniugowa-

ną szczepionkę pneumokokową (PCV13), w pojedynczej dawce, jak pneumokokową szczepionkę polisacharydową (PPSV23) – 1-3 dawek. Cykl szczepień powinno się powtarzać co 3 lata.

#### ➤ **Szczepionka przeciw Haemophilus influenzae**

W celu ochrony przed zapaleniem płuc i innymi infekcjami Haemophilus influenzae często zaleca się pojedynczą dawkę szczepionki.

#### ➤ **Szczepionka przeciw meningokokom**

W celu ochrony przed meningokokowym zapaleniem płuc i innymi infekcjami często zaleca się pojedynczą dawkę szczepionki. Wskazaniem jest asplenia (usunięcie śledziony) lub nawracające epizody infekcji bakteryjnych.

#### ➤ **Transfuzje krwi**

Chorzy na PBL mogą wymagać transfuzji preparatów krwiopochodnych w przypadkach, gdy mimo terapii dochodzi do zmniejszenia liczby czerwonych krwinek lub płytek krwi (niedokrwistość lub małopłytkowość). Terapia jest traktowana jako ratunkowa i prowadzi do szybkiego ustąpienia objawów.

#### ➤ **Leczenie anemii**

Można rozważyć zastosowanie środków stymulujących erytropoetynę (ESA) w celu stymulacji wytwarzania czerwonych krwinek u pacjentów z niedokrwistością.

#### ➤ **Stosowanie czynników wzrostu**

Czynniki wzrostu, takie jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), można stosować w celu stymulacji wytwarzania białych krwinek celem zmniejszenia ryzyka infekcji.

#### ➤ **Wsparcie żywieniowe**

Utrzymanie prawidłowego odżywiania jest ważne dla ogólnego stanu zdrowia.

## 05

# Podsumowanie wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus (red.)

## Cel opracowania



Celem niniejszego opracowania był przegląd rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Europie oraz na świecie.

## Metodyka prac

Wyszukiwanie publikacji naukowych przeprowadzono w bazie PubMed oraz w wyszukiwarce TripDatabase, zastosowane słowa kluczowe to Chronic Lymphocytic Leukemia, leukemia, Lymphocytic Leukemia, clinical guidelines, statements. Wyszukiwanie ograniczono do języka angielskiego i polskiego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 30–31.08.2023 r.

**W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 10 publikacji, spośród których do ostatecznej analizy włączono 7 następujących publikacji:**

1. Hus I., Giannopoulos K., Jamroziak K., Błoński J., Wołowicz D., Roliński J., Smolewski P., Robak T., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. Acta

Haematologica Polonica 2021, 52(5), 455-482.

2. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood, The Journal of the American Society of Hematology: 2018, 131(25), 2745-2760.
3. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C. U., Kater A. P... & Mey U., Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2021, 32(1), 23-33.
4. Owen C., Banerji V. Johnson N., Gerrie A., Aw, A., Chen, C. & Robinson S., Canadian evidence-based guideline for frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: 2022 update. Leukemia Research 2023, 107016.
5. <https://www.mll.com/en/update-the-onkopedia-recommendations-on-chronic-lymphocytic-leukemia-ctl> (data dostępu 15.10.2023 r.)
6. <https://www.filo-leucemie.org/actualites/traitements/llc-les-recommandations-du-filo-2023/> (data dostępu 15.10.2023 r.)
7. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ctl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ctl.pdf)

Analizie poddano także dokumenty zgromadzone na stronie <https://www.leukemia-net.org/leukemias/ctl/recommendations/> (data dostępu 15.10.2023 r.).

Ponadto dołączono autorskie elementy publikacji Hus I., Giannopoulos K., Jamrozik K., Wołowicz D., Roliński J. & Robak T., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group–CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2023. Acta Haematologica Polonica 2024; w druku – jako bazowy dokument osadzony w realiach krajowego systemu ochrony zdrowia.

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie tłumaczeń na język polski poszczególnych rekomendacji klinicznych wraz ze wskazaniem ich źródła oraz poziomu dowodów i stopni zaleceń – jeśli były dostępne.

### Kryteria diagnostyczne

Głównym kryterium rozpoznania PBL jest obecność co najmniej 5 G/l klonalnych komórek B we krwi obwodowej, przy czym klonalność powinna być potwierdzona badaniem łańcuchów lekkich (kappa, lambda). Komórki białaczkowe PBL mają w większości wygląd małych, dojrzałych lim-

focytów, z wąską cytoplazmą i gęstą chromatyną jądrową. Populacja ta obejmuje również większe, atypowe komórki z wciętym jądrem lub prolimfocyty, których odsetek nie powinien przekraczać 55% wszystkich limfocytów krwi obwodowej. Obecność wyższego odsetka prolimfocytów przemawia za rozpoznaniem przewlekłej białaczki prolimfocytowej z komórek B (*B-cell PLL*)<sup>37</sup>. Komórki PBL wykazują współekspresję typowych antygenów komórek B (CD19, CD20) z antygenem limfocytów T CD5, a także antygenami CD23, CD43 i CD200<sup>38</sup>. Ekspresja CD20, CD79a i powierzchniowych antygenów immunoglobulin jest słabsza niż w prawidłowych komórkach B.

Pacjenci z powiększeniem węzłów chłonnych i/lub śledziony, z obecnością komórek PBL we krwi obwodowej, w liczbie mniej niż 5 G/l, spełniają kryteria diagnostyczne chłoniaka z małych limfocytów (*small lymphocytic lymphoma, SLL*)<sup>37</sup>. Badanie szpiku kostnego nie jest konieczne do rozpoznania PBL<sup>37, 38</sup>. U pacjentów z towarzyszącą limfadenopatią i niejednoznacznym wynikiem immunofenotypowania należy wykonać otwartą biopsję węzła chłonnego<sup>39</sup>.

<sup>37</sup> Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., ... & Kipps T. J., iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2018, 131(25), 2745-2760.

<sup>38</sup> Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(1): 23–33, doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019, indexed in Pubmed: 33091559.

<sup>39</sup> Hus I., Giannopoulos K., Jamrozik K., et al. Diagnostic and therapeutic recommendation of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group–CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. Acta Haematologica Polonica, 52(5), 455–482.

### Zalecenia ESMO<sup>40</sup>

- Rozpoznanie jest zwykle możliwe na podstawie oceny immunofenotypu limfocytów krwi obwodowej metodą cytometrii przepływową [III, A].
- Biopsja węzła chłonnego i/lub szpiku kostnego może być pomocna, jeśli immunofenotypowanie nie jest rozstrzygające dla rozpoznania PBL [IV, A].

### Ocena pacjenta w momencie rozpoznania PBL

#### Zalecenia ESMO

##### Ocena stopnia zaawansowania PBL

- Wczesne, bezobjawowe stadium choroby, według klasyfikacji Raia lub Bineta nie wymaga oceny czynników ryzyka.
- W pierwszym roku wizyty kontrolne są zalecane w odstępach 3-miesięcznych, następnie co 3-12 miesięcy, w zależności od dynamiki postępu choroby (wywiad i badanie fizykalne, morfologia krwi).

##### Choroba zaawansowana i/lub objawowa

##### Badania zalecane przed leczeniem [III, B]:

- wywiad i badanie fizykalne, w tym dokładne ocena wszystkich obszarów węzłowych, śledziony i wątroby;
- morfologia krwi z rozmazem;
- badania biochemiczne surowicy, w tym aktywność dehydrogenazy mleczano-

wej (LDH), stężenie bilirubiny, immunoglobulin, bezpośredni test antyglobulinowy (DAT) i stężenie haptoglobiny;

- badania w celu wykluczenia innych niż białaczka przyczyn niedokrwistości (u chorych z niedokrwistością). Ponadto należy ocenić czynność nerek i wątroby przed rozpoczęciem leczenia systemowego;
- ocena zakażeń wirusowych [tj. wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) i C (HCV), cytomegalia (CMV), zespół nabytego niedoboru odporności (zakażenie wirusem HIV)];
- badanie FISH w celu wykrycia delecji chromosomu 17 [del(17p)] badania molekularne w celu wykrycia mutacji genu TP53 (co najmniej eksony 4-10, zalecane eksony 2-11) [III, A]. Analiza powinna być przeprowadzona „jak najbliżej” (<6 miesięcy) do rozpoczęcia terapii z uwagi na możliwość pojawienia się zmian w trakcie trwania choroby;
- badania molekularne w celu wykrycia statusu mutacji genu dla części zmiennej łańcucha ciężkiego Ig (IGHV).

### Czynniki prognostyczne

Według *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) i Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) stan mutacji IGVH należy ocenić przed rozpoczęciem lecze-

<sup>40</sup> Poziom dowodów i stopień zaleceń według ESMO zawarto w Załączniku nr 1.

nia pierwszego rzutu<sup>41</sup>. Sama obecność niekorzystnych czynników prognostycznych nie jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (MRD), definiowana jako obecność <1 komórki PBL/10 000 leukocytów, jest ważnym czynnikiem prognostycznym ocenianym po leczeniu. MRD można ocenić we krwi i szpiku za pomocą wielokolorowej cytometrii przepływowej, ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR), cyfrowej reakcji PCR w kropli (ddPCR) oraz sekwencjonowania o wysokiej przepustowości (HTS)<sup>42</sup>. Niewykrywalna MRD świadczy o uzyskaniu głębokiej odpowiedzi na leczenie, co skutkuje dłuższym czasem przeżycia wolnym od progresji (PFS) i całkowitym przeżyciem (OS)<sup>43</sup>.

### Ocena przed rozpoczęciem leczenia

U pacjentów z PBL, których zakwalifikowano do rozpoczęcia leczenia, zalecane są następujące badania<sup>39</sup>:

- wywiad i badanie fizykalne z oceną węzłów chłonnych, wątroby i śledziony;
- ocena stanu ogólnego i chorób współistniejących;
- morfologia krwi z rozmazem;

- badanie szpiku (biopsja cienkoigłowa/trepanobiopsja) jest wskazana w przypadkach cytopenii o nieznannej przyczynie oraz w badaniach klinicznych;
- badania biochemiczne w celu oceny czynności wątroby i nerek;
- oznaczenie stężenia immunoglobulin (IgA, IgG i IgM) w surowicy;
- bezpośredni test antyglobulinowy (DAT);
- stężenie haptoglobiny;
- diagnostyka obrazowa: RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej lub CT/MRI;
- badania wirusologiczne [antygen HBs, przeciwciała anti-HBc total, przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV), badania w kierunku wirusa ludzkiego niedoboru odporności (HIV)].

Wskazane jest również wykonanie innych testów przydatnych do oceny ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby, w tym:

- badanie cytogenetyczne (FISH) w kierunku del17p oraz badania molekularne w kierunku mutacji TP53: co najmniej eksony 4–10, zalecane 2–11; <6 miesięcy przed rozpoczęciem każdej linii leczenia<sup>44</sup>;
- status mutacji IGVH<sup>45</sup> przed rozpoczęciem pierwszej linii leczenia;
- markery serologiczne:  $\beta$ 2-mikroglobulina, dehydrogenaza mleczanowa (LDH).

<sup>41</sup> Hallek M., Cheson BD, Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis...op.cit.

<sup>42</sup> Ghia P., & Rawstron A., Minimal residual disease analysis in chronic lymphocytic leukemia: a way for achieving more personalized treatments. *Leukemia* 2018, 32(6), 1307-1316.

<sup>43</sup> Böttcher S., Ritgen M., Fischer K., Stilgenbauer S., Busch R. M., Fingerle-Rowson, G., ... & Kneba, M., Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *Journal of clinical oncology* 2012, 30(9), 980-988

<sup>44</sup> Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32(1): 23–33, doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019, indexed in Pubmed: 33091559.

<sup>45</sup> Ibidem.

### Zalecenia ESMO

- standardowym postępowaniem u pacjentów z wczesną bezobjawową fazą PBL jest obserwacja [I, A];
- badania w kierunku del(17p)/mutacji TP53 i statusu mutacyjnego IGHV mają znaczenie dla wyboru terapii i powinny być ocenione przed leczeniem [III, A];
- rutynowa ocena del(17p), mutacji TP53 i statusu IGHV we wczesnym i bezobjawowym stadium PBL nie jest zalecana [V, D];
- nie zaleca się rutynowego wykonywania badań obrazowych w okresie obserwacji, chyba że występują objawy kliniczne [V, E].

### Zalecenie Canadian Clinician Consensus Guideline

- badanie mutacji IGHV powinno być wykonane przed rozpoczęciem leczenia;
- testy na obecność delekcji 17p/mutacji TP53 powinny być wykonywane przed każdą kolejną linią leczenia

## Przegląd terapii stosowanych w leczeniu PBL

Leki/schematy stosowane z leczeniu chorych na PBL w krajach EU przedstawiono w tabeli 11.

Chemioterapia i immunochemioterapia mają obecnie znacznie mniejsze znaczenie niż nowe terapie celowane, które są stosowane w monoterapii w sposób ciągły, a w schematach skojarzonych w sposób ograniczony w czasie. Terapia CAR-T jest stosowana nadal jedynie w ramach badań klinicznych.



TABELA 11. LEKI/SCHEMATY STOSOWANE Z LECZENIEM CHORYCH NA PBL W KRAJACH EU

Chemioterapia	Immunochemioterapia	Nowe terapie celowane (NTC)		Immunoterapia komórkowa
		Leczenie ciągłe	Schematy skojarzone z NTC, ograniczone w czasie	
Chlorambucyl Fludarabina Bendamustyna	Chlorambucyl i obinutuzumab FCR BR	Inhibitory BTK: ibrutinib akalabrutynib (+/- obinutuzumab) zanubrutynib Inhibitor BCL2: wenetoklaks	wenetoklaks i obinutuzumab wenetoklaks i rytuksymab, wenetoklaks i ibrutinib	Transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych CAR-T

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wytycznych ESMO i Canadian Clinician Consensus Guideline.

## Nowe terapie celowane stosowane w leczeniu chorych na PBL

### *Inhibitory przewodzenia sygnału przez receptor limfocytu B (BCR)*

Inhibitory przewodzenia sygnału przez receptor limfocytu B zatwierdzone w Unii Europejskiej (UE) do leczenia chorych na PBL obejmują inhibitory BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib) oraz inhibitory izoformy  $\delta$  kinazy fosfatydyloinozytolu-3 (PI3K $\delta$ ) – idelalizyb i umbralizyb. Wskazania rejestracyjne dla inhibitorów BTK obejmują zarówno leczenie pierwszej linii, jak leczenie chorych na oporną/nawrotową PBL.

Skuteczność ibrutynibu u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie PBL oceniano w badaniu fazy Ib/II (PCYC-1102)<sup>46</sup> i randomizowanym badaniu fazy III (PCYC-1102)<sup>47</sup> oraz randomizowanym badaniu III fazy (RESONATE), w którym ofatumumab był stosowany w ramieniu kontrolnym. Odsetek odpowiedzi w badaniu PCYC-1102 wyniósł 88%, w tym: 2% CR, 68% częściowych remisji (PR) i 18% częściowa odpowiedź z limfocytosą (PR-L). Wskaźniki odpowiedzi były

podobne, niezależnie od obecności lub braku mutacji del17p/TP53. Mediana PFS wyniosła 52 miesiące, a wskaźnik OS po 7 latach obserwacji wyniósł 55%.

Skuteczność ibrutynibu w 1 linii leczenia wykazano w badaniu klinicznym RESONATE 2. Leczenie ibrutynibem przyczyniło się do istotnego wydłużenia zarówno przeżycia wolnego od progresji choroby (współczynnik ryzyka 0,16; mediana nie została osiągnięta), jak przeżycia całkowitego (współczynnik ryzyka 0,16; mediana nie została osiągnięta) w porównaniu z monoterapią chlorambucylem u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat i/lub z chorobami współistniejącymi. Zanotowano też znaczny wzrost odsetka remisji (86 vs 35%) (badanie RESONATE-2)<sup>48</sup>. W kolejnych badaniach klinicznych III fazy (ILLUMINATE, E1912, ALLIANCE) schematy z zastosowaniem ibrutynibu porównano ze schematami immunochemioterapii stosowanymi w leczeniu pierwszej linii (chlorambucyl i obinutuzumab, FCR, BR). Wykazano istotnie wyższe odsetki odpowiedzi oraz dłuższy czas do progresji choroby u chorych leczonych schematami z ibrutynibem<sup>49-52</sup>.

<sup>46</sup> Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E., Flinn I. W., Burger J. A., Blum K. A., ... & O'Brien S. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2013, 369(1), 32-42.

<sup>47</sup> Byrd J. C., Brown J. R., O'Brien S., Barrientos J. C., Kay N. E., Reddy N. M., ... & Hillmen P. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2014, 371(3), 213-223.

<sup>48</sup> Barr P.M., Owen C., Robak T, et al.: Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 6:3440-3450, 2022. DOI:10.1182/bloodadvances.2021006434.

<sup>49</sup> Woyach J.A., Ruppert A.S., Heerema N.A., et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018; 379(26): 2517-2528, doi: 10.1056/NEJMoa1812836, indexed in Pubmed: 30501481.

<sup>50</sup> Moreno C., Greil R., Demirkan F., et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 43-56, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5, indexed in Pubmed: 30522969.

<sup>51</sup> Shanafelt T.D., Wang X.V., Kay N.E., et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019; 381(5): 432-443, doi: 10.1056/NEJMoa1817073, indexed in Pubmed: 31365801.

<sup>52</sup> Shanafelt T.D., Wang X.V., Hanson C.A., Paietta E.M., O'Brien S., Barrientos J., Jelinek D.F., Braggio E., Leis J.F., Zhang C.C., Coutre S.E., Barr P.M., Cashen A.F., Mato A.R., Singh A.K., Mullane M.P., Little R.F., Erba H., Stone R.M., Litzow M., Tallman M., Kay N.E. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022 Jul 14;140(2):112-120. doi: 10.1182/blood.2021014960. PMID: 35427411; PMCID: PMC9283968.

ibrutynib+rytuksymab. W badaniu E1912 leczenie ibrutynib+rytuksymab przyczyniło się do istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji (współczynnik ryzyka (HR) 0,352) i przeżycia całkowitego (HR 0,168) w porównaniu do FCR (fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab) u pacjentów w wieku  $\leq 70$  lat (młodszy i sprawny pacjenci). Badanie ECOG1912 jest jedynym badaniem, w którym uzyskano dłuższy czas przeżycia dla ibrutynibu i rytuksymabu w porównaniu z immunochemioterapią (FCR)<sup>53</sup>.

W badaniu ALLIANCE [randomizowane porównanie bendamustyny z rytuksymabem (BR) lub ibrutynibu w monoterapii lub ibrutynibu i rytuksymabu w porównaniu z BR u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat], leczenie ibrutynibem przyczyniło się do istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji (HR 0,39), ale nie czasu całkowitego przeżycia<sup>54</sup>. Połączenie ibrutynibu i rytuksymabu nie wykazuje żadnych korzyści w porównaniu z monoterapią ibrutynibem.

Brak danych z randomizowanych badań klinicznych z udziałem sprawnych pacjentów w wieku  $< 65$  lat dotyczących stosowania skojarzenia ibrutynibu z obinutuzumabem.

Wyniki pokazują, że ibrutynib jest dobrze tolerowany. Większość działań niepożądanych w badaniach klinicznych została opisana jako stopień 1-2. Najczęstsze działa-

nia niepożądane to: biegunka, zmęczenie, bóle mięśni i stawów, infekcje, powikłania krwotoczne, nadciśnienie tętnicze i migotanie przedsionków.

W styczniu 2020 r. akalabrutynib, selektywny odwracalny inhibitor BTK, został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) zarówno do leczenia pierwszego rzutu (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem), jak u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (w monoterapii). W badaniu ASCEND wykazano większą skuteczność akalabrutynibu w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie PBL, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitorów BTK i BCR porównaniu z leczeniem według wyboru badacza (BR lub idelalizyb).

W badaniu ELEVATE TN akalabrutynib lub akalabrutynib w połączeniu z obinutuzumabem stosowano w pierwszej linii u chorych na PBL w wieku co najmniej 65 lat lub młodszych z ClCr między 30 a 69 ml/min lub chorobami współistniejącymi. U chorych w grupie kontrolnej stosowano obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem. Mediana PFS była istotnie dłuższa u chorych leczonych według schematów z akalabrutynibem (nieosiągnięta vs. 22,6 mies.;  $p < 0,001$ ). Estymowany odsetek PFS po 24 miesiącach wyniósł odpowiednio 93%, 87% i 43%.

<sup>53</sup> Shanafelt T.D., Wang X.V., Hanson C.A., Paietta E.M., O'Brien S., Barrientos J., Jelinek D.F., Braggio E., Leis J.F., Zhang C.C., Coutre S.E., Barr P.M., Cashen A.F., Mato A.R., Singh A.K., Mullane M.P., Little R.F., Erba H., Stone R.M., Litzow M., Tallman M., Kay N.E. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022 Jul 14;140(2):112-120. doi: 10.1182/blood.2021014960. PMID: 35427411; PMCID: PMC9283968.

<sup>54</sup> Woyach J.A., Ruppert A.S., Heerema N.A., et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy...op.cit.

Dłuższy okres obserwacji (aktualizacja 5-letnia) również wykazał przewagę w zakresie PFS i dłuższe przeżycie całkowite w ramieniu badania z akalabrutynibem i obinutuzumabem w porównaniu z chlorambucylem/obinutuzumabem<sup>55</sup>. Brak danych z randomizowanych badań dotyczących stosowania akalabrutynibu u pacjentów w wieku <65 lat bez istotnych chorób współistniejących.

W randomizowanym badaniu III fazy ELEVATE RR, w którym porównywano akalabrutynib z ibrutynibem u wcześniej leczonych chorych na PBL, wykazano podobną skuteczność obu leków. Akalabrutynib był jednak lepiej tolerowany (w szczególności znacznie zmniejszone było ryzyko zdarzeń sercowych w tym migotania/trzepotania przedsionków)<sup>56, 57</sup>.

Zanubrutynib jest inhibitorem drugiej generacji, który w porównaniu z ibrutynibem wykazuje mniejsze hamowanie innych, poza docelową kinaz tyrozynowych, dzięki czemu ma mniej działań niepożądanych<sup>58</sup>. Badanie SEQUOIA (BGB-3111-304) to wieloośrodkowe, randomizowane bada-

nie fazy 3, prowadzone metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, dotyczące stosowania zanubrutynibu w monoterapii i bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem u 479 pacjentów z wcześniej nieleczoną PBL bez delecji 17p (del(17p)) (grupa A i B; kohorta 1). Grupa C (kohorta 2) to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie dotyczące stosowania zanubrutynibu w monoterapii u 110 pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL z del(17p) potwierdzoną na podstawie oceny centralnej. Do obu kohort włączono pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz pacjentów w wieku od 18 do 65 lat, którzy nie kwalifikowali się do chemioimmunoterapii z zastosowaniem fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu (FCR). W badaniu tym udokumentowano istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z terapią bendamustyną i rytuksymabem w terapii pierwszego rzutu<sup>59</sup>.

Zanubrutynib był ogólnie dobrze tolerowany<sup>60</sup>. Działania niepożądane zgłaszane u ≥10% leczonych pacjentów obejmowały wysypkę, zakażenie górnych dróg oddechowych i nudności. Zalecana dawka

<sup>55</sup> Byrd J., Hillmen P., Ghia P., et al.: Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 39:3441–3452, 2021. DOI:10.1200/JCO.21.01210.

<sup>56</sup> Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W., et al.: Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10232):1278–1291, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2, indexed in Pubmed: 32305093.

<sup>57</sup> Byrd J., Hillmen P., Ghia P., et al.: Acalabrutinib versus ibrutinib...op.cit.

<sup>58</sup> Xu W., Yang S., Zhou K., Pan L., Li Z., Zhou J., ... & Li, J. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study. *Journal of hematology & oncology* 2020, 13, 1-12.

<sup>59</sup> Tam C.S., Brown J.R., Kahl B.S., et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:1031-1043, 2022. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00293-5.

<sup>60</sup> Brown J. R., Robak T., Ghia P., Kahl B. S., Walker P., Janowski W., ... & Tam, C. S. Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with treatment-naive (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del (17p): follow-up results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) trial. *Blood* 2020, 136, 11-12.

zanubrutynibu wynosi 160 mg dwa razy na dobę lub 320 mg na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych.

Obecnie nie ma danych z randomizowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów w wieku <65 lat bez istotnych chorób współistniejących dotyczących stosowania zanubrutynibu.

W badaniu fazy 3 ALPINE porównano bezpośrednio dwa inhibitory BTK, ibrutynib z zanubrutynibem, w leczeniu chorych na nawrotową lub oporną CLL. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,6 miesięcy stwierdzono, że zanubrutynib był skuteczniejszy od ibrutynibu pod względem PFS. Po 24 miesiącach PFS wynosił 78,4% w grupie z zanubrutynibem i 65,9% w grupie stosującej ibrutynib. Co ciekawe, wśród pacjentów z delecją 17p lub/i mutacją TP53 zanubrutynib również wykazywał większą skuteczność niż ibrutynib (HR = 0,53).

Profil bezpieczeństwa zanubrutynibu był lepszy niż ibrutynibu, z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i mniejszą liczbą zdarzeń sercowych, w tym mniejszą liczbą zdarzeń sercowych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu<sup>61-63</sup>.

Idelalizyb, inhibitor PI3K, zgodnie z aktualną rejestracją EMA, jest zalecany w połączeniu z rytuksymabem w pierwszej linii leczenia chorych na PBL z mutacją del17p/TP53, którzy nie mogą otrzymać alternatywnego leczenia, jak również w nawrotowej/opornej PBL. Idelalizyb jest obecnie rzadko stosowany ze względu na zwiększone ryzyko poważnych zakażeń i zgonów z powodu zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych III fazy u pacjentów leczonych idelalizybem w pierwszej linii w skojarzeniu z chemioterapią, głównie CMV i *Pneumocystis jirovecii*.

### *Inhibitory BCL-2*

Wenetoklaks jest doustnym selektywnym inhibitorem BCL-2, zarejestrowanym w leczeniu PBL. Aktualnym wskazaniem, zgodnie z rekomendacją EMA, jest leczenie pierwszej linii w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz w leczeniu opornej/nawrotowej PBL w skojarzeniu z rytuksymabem lub w monoterapii. Wenetoklaks w monoterapii stosuje się w sposób ciągły, natomiast w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi terapia jest prowadzona przez określony czas. Schemat wenetoklaks z rytuksymabem (VenR) zarejestrowano na podstawie wyników badania klinicznego III fazy MURANO, w którym wenetoklaks był podawany łącznie z rytuksymabem (6 dawek), a następnie w monoterapii (łącznie

<sup>61</sup> Tam C.S., Brown J.R., Kahl B.S., et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab...op.cit.

<sup>62</sup> Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):319–32.

<sup>63</sup> Tam C.S., Brown J.R., Kahl B.S., et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab...op.cit.

ny czas leczenia – 2 lata), zaś skuteczność porównywano ze skutecznością leczenia według schematu BR. Redukcja ryzyka progresji wynosiła 81%, a ryzyka zgonu 60% u chorych leczonych VenR w porównaniu z leczonymi BR<sup>64</sup>.

**Połączenie wenetoklaksu i obinutuzumabu (VEN+OBI) jest skuteczną, terapią pierwszego rzutu określoną w czasie (12 cykli).**

Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem stosowano w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z chorobami współistniejącymi w badaniu CLL14. W grupie kontrolnej stosowano obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem. Po 24 miesiącach od randomizacji odsetek PFS był istotnie większy u chorych leczonych według schematu z wenetoklaksem (88,2% vs. 64,1%). Korzyść w odniesieniu do PFS obserwowano również u chorych z del17p i brakiem mutacji genów dla IGVH<sup>65</sup>.

W badaniu CLL13 oceniano nowe schematy leczenia skojarzonego z wenetoklaksem niezawierające chemioterapii i ograniczone w czasie u chorych kwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii. Skuteczność i bezpieczeństwo trzech schematów: wenetoklaks plus rytuksymab, wenetoklaks plus obinutuzumab i wenetoklaks plus obinutuzumab oraz ibrutynib porów-

nywano do schematów FCR/BR. Wyniki tego badania wykazały większy odsetek chorych z niewykrywalną MRD oraz dłuższy PFS u chorych leczonych schematami wenetoklaks plus obinutuzumab i wenetoklaks plus obinutuzumab oraz ibrutynib, w porównaniu z immunochemioterapią. Również toksyczność immunochemioterapii była większa, jeśli chodzi o powikłania infekcyjne i wtórne nowotwory.

Ze względu na profil działań niepożądanych schemat VEN+OBI okazuje się również korzystną opcją terapeutyczną dla pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (szczególnie ze znanymi ciężkimi zaburzeniami rytmu). VEN+OBI można jednak stosować jedynie w wyjątkowych przypadkach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30ml/min i >15ml/min), ze względu na znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (terapia przeciwskazana przy klirensie kreatyniny poniżej 15ml/min).

Leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z ibrutynibem u wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL/SLL oceniano w dwóch badaniach: badaniu GLOW fazy III i badaniu CAPTIVATE fazy II. W badaniu CAPTIVATE pierwszym punktem końcowym była niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD). Odsetek uMRD wyno-

<sup>64</sup> Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B., et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1107–1120, doi: 10.1056/NEJMoa1713976, indexed in Pubmed: 29562156.

<sup>65</sup> Fischer K., Al-Sawaf O., Bahlo J., et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019; 380(23): 2225–2236, doi: 10.1056/NEJMoa1815281, indexed in Pubmed: 31166681.

sił 75% i wzrastał z czasem<sup>66</sup>. Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia obejmowały biegunkę, neutropenię, nudności, zakażenie górnych dróg oddechowych i zmęczenie. Po 12 cyklach terapii skojarzonej ibrutynibem i wenetoklaksem pacjenci zostali poddani przydziałowi (randomizacja) w oparciu o status uMRD (potwierdzone uMRD lub brak uMRD). Osoby z grupy z potwierdzonym uMRD zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej ibrutynib lub placebo, a osoby z grupy z brakiem uMRD były randomizowane do leczenia ibrutynibem lub ibrutynibem i wenetoklaksem. Mediana obserwacji wyniosła 31,3 miesiąca, a 30-miesięczny PFS w grupie w grupie z potwierdzonym uMRD wyniósł 100,00% (100,0–100,0%) w ramieniu ibrutynibu, w porównaniu z 95,3% (82,7–98,8%) w ramieniu placebo. W grupie z brakiem uMRD 30-miesięczny PFS wyniósł 95,2% (70,7–99,3%) w ramieniu z ibrutynibem, w porównaniu z 96,7% (78,6–99,5%) w ramieniu ibrutynibu z wenetoklaksem<sup>67</sup>. Badanie GLOW było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem fazy III przeprowadzonym w 67 ośrodkach w 14 krajach. Uczestniczyli w nim chorzy w wieku 65 lat i starsi lub w wieku poniżej 65 lat (18–64 lata) z liczbą punktów więk-

szą niż 6 wg skali CIRS i/lub klirensiem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min i stanem sprawności wg ECOG 2 lub mniej. W leczeniu stosowano IBR+WEN (3 cykle ibrutynibu, następnie 12 cykli ibrutynibu i wenetoklaksu) lub CHL+OBI (6 cykli). Analiza przejściowa przeprowadzona po 27,7 miesiącach wykazała, że PFS był istotnie dłuższy u chorych leczonych schematem IBR+WEN. Odsetek chorych z niewykrywalną MRD od 3 do 12 miesiąca po zakończeniu leczenia wyniósł 84,5%, w porównaniu z 29,3%<sup>68</sup>. Przy medianie obserwacji w badaniu wynoszącej 46 miesięcy, przeżycie wolne od progresji (PFS) nadal pozostawało dłuższe w grupie IBR+WEN (HR 0,215 [95%CI:0,138–0,334] p<0,0001); odsetek PFS po 42 miesiącach wyniósł 74,6% (95%CI:65,0–82,0) dla schematu IBR+WEN vs 24,8% (16,5–34,1) dla CHL+OBI. W badaniu GLOW w grupie chorych leczonych wg schematu IBR+WEN wskaźnik występowania wtórnych pierwotnych nowotworów złośliwych był niższy niż w innych badaniach III fazy dla WEN+OBI (badanie CLL14) czy akalabrutynibu w badaniu ELEVATE-TN<sup>69</sup>. Najczęstsze działania niepożądane wenetoklaksu to: neutropenia, biegunka, nudności, niedokrwistość, zakażenia górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, zmę-

<sup>66</sup> Tam C.S., Siddiqi T., Allan J.N., Kipps T.J., Kuss B.J., Opat S., et al. Ibrutinib (Ibr) plus venetoclax (Ven) for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): results from the MRD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. *Blood.* 2019;134:35. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-121424>.

<sup>67</sup> Wierda W.G., Tam C.S., Allan J.N., Siddiqi T., Kipps T.J., Opat S., et al. Ibrutinib (Ibr) plus venetoclax (Ven) for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): 1-year results from the MRD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. Wystąpienie nr #123. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition; Dec 5, 2020; Virtual.

<sup>68</sup> Kater Arnon P., Owen C., Moreno C., Follows G., Munir T., Levin M-D., et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evidence* 2022 1(7):EVID0a2200006. doi: 10.1056/EVID0a2200006.

<sup>69</sup> Niemann C.U., Munir T., Moreno C., Owen C., Follows G.A., Benjamini, O., ... & Kater, A.P. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2023, 24(12), 1423–1433.

czenie. Istotnym klinicznie działaniem niepożądanym są zaburzenia metaboliczne z zespołem rozpadu guza (TLS). Ze względu na ryzyko TLS, wenetoklaks wymaga stopniowego zwiększania dawki. Wszystkich pacjentów należy ocenić pod kątem ryzyka lizy guza oraz wdrożyć odpowiednią profilaktykę. W przypadku wystąpienia objawów laboratoryjnych lub klinicznych należy zastosować leczenie TLS, kryteria zespołu lizy guza zostały przedstawione w tabeli 12.

### Zalecenia ESMO

#### Wskazania do leczenia u chorych na PBL

Stopień zaawansowania Binet A i B z aktywną chorobą lub stopień zaawansowania Binet C; Rai 0-II z aktywną chorobą lub Rai III-IV:

- Gdy tylko jest to możliwe, pacjenci powinni być leczeni w ramach badań klinicznych dla wszystkich linii terapii.
- „Aktywna lub progresywna choroba” powinna być uprzednio udokumentowana w celu rozpoczęcia terapii. Powinno zostać spełnione co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
  - » Dowody na postępującą niewydolność szpiku objawiającą się rozwojem

lub pogorszeniem niedokrwistości i/lub trombocytopenią. Hemoglobina (Hb) <100 g/l (<6,21 mmol/l) lub liczba płytek krwi <100 x 10<sup>9</sup>/l są ogólnie uważane za wskazania do leczenia. Należy jednak zauważyć, że u niektórych pacjentów liczba płytek krwi <100 10<sup>9</sup>/l może pozostawać stabilna przez długi okres; taka sytuacja nie wymaga od razu interwencji terapeutycznej.

- » Masywna (tj. 6 cm poniżej lewego brzożę żebrowego) lub postępująca albo objawowa splenomegalia;
- » Masywna (tj. 10 cm w najdłuższej średnicy) lub postępująca lub objawowa limfadenopatia;
- » Postępująca limfocytoza ze wzrostem o 50% w ciągu w okresie 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytów (LDT) wynoszący <6 miesięcy. LDT można uzyskać za pomocą regresji liniowej ekstrapolacji bezwzględnej liczby limfocytów (ALC) uzyskanych w odstępach 2-tygodniowych w okresie obserwacji przez okres 2-3 miesięcy; pacjenci z początkową liczbą limfocytów we krwi <30 x G/l mogą wymagać dłuższego okresu obserwacji w celu określenia LDT. Czynniki przyczyniające się do limfocytozy

TABELA 12. LABORATORYJNA DEFINICJA ZESPOŁU LIZY GUZA WEDŁUG CAIRO-BISHOP

Parametr	Wartość	Zmiana wartości parametru po leczeniu
Kwas moczowy	>8 mg/dL	>25%
Potas	<6 mg/dL	>25%
Fosfor nieorganiczny	>1,45 mmol/l	>25%
Wapń	<1,75 mmol/L	>25%

inne niż PBL (np. infekcje, podawanie steroidów) powinny być wykluczone, szczególnie gdy LDT jest jedynym kryterium rozpoczęcia terapii;

- » Powikłania autoimmunologiczne, w tym niedokrwistość lub trombocytopenia słabo reagujące na kortykosteroidy;
- » Objawowe lub czynnościowe zajęcie pozawęzłowe (np. skóra, nerki, płuca, kręgosłup);
- » Objawy związane z chorobą określoną przez którekolwiek z poniższych:
  - » niezamierzona utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
  - » znaczne zmęczenie (tj. stan sprawności wg ECOG PS 2 lub gorszy);
  - » gorączka 38,0°C przez 2 tygodnie bez objawów zakażenia;
  - » nocne poty przez 1 miesiąc bez cech infekcji.

## Leczenie pierwszego rzutu

### Obecnie istnieją trzy strategie leczenia stosowane w pierwszej linii:

- ograniczone w czasie schematy bez chemioterapii (wenetoklaks i obinutuzumab, ibrutynib i wenetoklaks);
- nowe terapie celowane stosowane w sposób ciągły tj. ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib;
- ograniczona czasowo immunochemioterapia z użyciem przeciwciał monoklonalnych anty-CD20.

### Czynniki wpływające na wybór leczenia pierwszego rzutu

Przy wyborze terapii pierwszego rzutu należy wziąć pod uwagę następujące czynniki terapii pierwszego rzutu:

- czynniki prognostyczne (del17p/mutacja TP53 i status mutacyjny IGVH);
- stan sprawności wg ECOG, skala Karnofsky/ego;
- choroby współistniejące;
- ocena funkcji narządów (w tym klirens kreatyniny);
- wiek chronologiczny i biologiczny;
- podatność na infekcje;
- dostępność leków.

Obecność del17p/mutacji TP53 koreluje z opornością na leki alkilujące i analogi puryn, jest ważnym czynnikiem wpływającym na wybór schematów terapeutycznych. Przed rozpoczęciem leczenia pierwszego rzutu należy również ocenić status mutacji IGVH, gdyż brak mutacji wiąże się z krótkim czasem trwania odpowiedzi na immunochemioterapię. Wybierając pomiędzy leczeniem ograniczonym w czasie (wenetoklaks i obinutuzumab) a ciągłym podawaniem inhibitorów BTK, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki: profil toksyczności (funkcja nerek i ryzyko TLS vs. migotanie przedsionków i ryzyko krwawienia), sposób podawania: droga dożylna (i.v.) + doustna vs. tylko doustna oraz częstotliwość wizyt kontrolnych (5-tygodniowy okres zwiększania dawki wenetoklaksu)<sup>70</sup>.

<sup>70</sup> Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis...op.cit.



## Pacjenci bez del17p/ mutacji TP53 i ze zmutowanym statusem IGVH

### *Pacjenci w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób współistniejących*

Chorzy w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących, z prawidłową funkcją nerek to jedy- na obecnie grupa chorych, u których immunochemioterapia FCR nadal uważana jest za skuteczną metodę leczenia. Z uwagi na wyniki badań CLL13 oraz CAPTIVATE, wytyczne NCCN, niemieckie i francuskie już nie zalecają immunochemioterapii jako terapii pierwszego wyboru dla tej grupy chorych. Podobnie, zgodnie z wytycznymi PALG-PTHIT, w leczeniu tej grupy chorych w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie bez immunochemioterapii, czyli wenetoklaks z obinutuzumabem (na podstawie badania CLL13), wenetoklas i ibrutynib (wyniki badania CAPTIVATE). Alternatywą może być ibrutynib, akalabrutynib lub zanubrutynib. Opcją leczenia pozostaje również immunochemioterapia FCR.

### Zalecenia Canadian Clinician Consensus Guideline

Dla młodych pacjentów bez istotnych chorób współistniejących (kwalifikujących się do FCR) bez del(17p)/mutacji TP53:

- FCR jest skuteczną, ograniczoną czasowo opcją dla pacjentów z mutacją IGHV CLL (kategoria 1);
- wykazano również, że inhibitory BTK są skuteczną opcją dla wszystkich pacjentów z PBL (kategoria 1);
- inhibitory BTK są preferowane w stosunku do FCR u pacjentów z niezmutowanym statusem IGHV (kategoria 2A);
- wenetoklaks i obinutuzumab są bezpieczną i skuteczną terapią ograniczoną czasowo terapią dla pacjentów z PBL bez aberracji TP53 (kategoria 2A)

Zalecenia opracowane przez konsorcjum niemieckich, austriackich i szwajcarskich towarzystw naukowych: Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej, Austriackie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej, Szwajcarskie Towarzystwo Hematologiczne oraz Szwajcarskie Towarzystwo Onkologii Medycznej<sup>71</sup>

Możliwości terapeutyczne w ramach terapii pierwszego rzutu obecnie zmieniają się

<sup>71</sup> Wytyczne opracowane przez Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej (DGHO), Austriackie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej (OEGHO) we współpracy z Szwajcarskim Towarzystwem Hematologicznym (SGH+SSH) oraz Szwajcarskim Towarzystwem Onkologii Medycznej (SGMO). Od 1997 roku DGHO jest zaangażowana w projekt „Racjonalna diagnostyka i terapia w chorobach wewnętrznych: zalecenia oparte na wytycznych”. Od 2010 roku DGHO, we współpracy z OeGHO, SGMO i SGH+SSH, stworzyło własny instrument tworzenia i publikacji wytycznych wraz z portalem internetowym ONKOPEDIA. Treści prezentowane są w sposób skompresowany, przejrzysty, aktualny i dostępny. Tworzenie wytycznych jest procesem stałym i interaktywnym, a wewnętrzna struktura ONKOPEDIA to system uczenia się. Wytyczne opracowywane są na podstawie dostępnych dowodów i wiedzy ekspertów z zakresu onkologii medycznej i innych dyscyplin, którzy wspólnie tworzą odpowiednie wytyczne w drodze konsensusu. Celem jest przedstawienie aktualnych, opartych na dowodach i praktycznych zaleceń w oparciu o dostępne dane.

i poszerzają. Za genetyczne czynniki ryzyka uważane są:

- del(17p13) lub mutacja TP53;
- złożony kariotyp (3 lub więcej aberracji);
- niezmutowany status IGVH.

### Korzystny profil ryzyka genetycznego [zmutowany status IGHV, brak del(17p)/ mutacji TP53, brak złożonego kariotypu]

Dla pacjentów z korzystnym profilem ryzyka genetycznego (bez wymienionych genetycznych czynników ryzyka) dostępne są różne możliwości leczenia. Wybór opcji, najczęściej bez chemioterapii, opiera się zasadniczo na tym, czy pacjent ma istotne choroby współistniejące, na możliwych interakcjach z lekami, które zostały już przepisane niezależnie od PBL oraz na potencjalnej toksyczności narządowej (szczególnie nerek lub serca).

Jeśli terapia ograniczona w czasie oparta na wenetoklaksie/obinutuzumabie jest nieodpowiednia, należy jako alternatywę wybrać terapię BTKi, pamiętając o potencjalnych przeciwwskazaniach/powikłaniach leczenia (podwójna terapia przeciwplytkowa, silna skłonność do krwawień, komorowe zaburzenia rytmu, możliwa ciężka

niewydolność serca). Po uzyskaniu odpowiednich informacji o ograniczonej skuteczności terapeutycznej i odległym ryzyku (w tym nowotworach wtórnych, szczególnie tMDS), FCR lub BR albo obinutuzumab/chlorambucyl można rozważyć jako alternatywę terapeutyczną dla pacjentów ze zmutowanym statusem IGHV<sup>72,73</sup>.

- W przypadku podjęcia decyzji o immunochemioterapii, po indywidualnym rozważeniu, BR jest zalecaną opcją u sprawnych pacjentów powyżej 65. roku życia, ze względu na korzystniejszy profil toksyczności w porównaniu z FCR<sup>74</sup>.

Podsumowanie wytycznych niemieckich: grupa chorych z korzystnym profilem ryzyka genetycznego (status mutacji IGHV, brak del(17p)/mutacji TP53, brak złożonego kariotypu)

- Jeśli profil ryzyka genetycznego jest korzystny (IGVHmut, brak mutacji TP53, brak złożonego kariotypu), preferowana powinna być ograniczona w czasie terapia wenetoklaks/obinutuzumabem (12 cykli). Alternatywnie, jeśli czynność nerek jest upośledzona lub jeśli pożądana jest całkowicie doustna terapia, pierwotna terapia inhibitorem BTK drugiej generacji (akalabrutynibem lub zanubrutynibem) może być zasto-

<sup>72</sup> Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A-M, et al.: First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. *Lancet* 376:1164-1174, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61381-5.

<sup>73</sup> Stilgenbauer S., Schnaiter A., Paschka A., et al.: Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 123:3247-3254, 2014. DOI:10.1182/blood-2014-01-546150.

<sup>74</sup> Eichhorst B.F., Fink A.M., Bahlo J., et al.: First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 17:928-942, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30051-1.

sowana jako leczenie ciągłe. Ibrutinib może być również stosowany w przypadku przeciwwskazań do stosowania tych substancji (np. migrena/bóle głowy i ryzyko bólu głowy w przypadku akalabrutynibu) lub na życzenie pacjenta (podawanie ibrutinibu raz na dobę, w porównaniu z podawaniem akalabrutynibu dwa razy na dobę) lub jeśli akalabrutynib nie jest dostępny. Należy pamiętać o większej kardiotoxyczności ibrutinibu w porównaniu z BTKi drugiej generacji. W przypadku chorób serca (w tym dodatkowych skurczów komorowych) priorytetem powinna być terapia wenetoklaks plus obinutuzumab, natomiast w przypadku zaburzeń czynności nerek preferowana powinna być terapia oparta na BTKi. W leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów ze zmutowanym i niezmutowanym statusem IGHV jest również możliwa ograniczona czasowo terapia wyłącznie doustną, oparta na ibrutinibie i wenetoklaksie.

- W przypadku pacjentów, którzy nie chcą otrzymywać leczenia inhibitorem szlaku sygnałowego lub u których stwierdzono przeciwwskazania do takiego leczenia (np. połączone ciężkie choroby serca i nerek), możliwa jest również immunochemioterapia, w zależności od sprawności lub wieku, z chlorambucylem i obinutuzumabem lub bendamustyną

i rytuksymabem (dawka bendamustyny zmniejszona do 70 mg/m<sup>2</sup>, dni 1 i 2) lub FCR (przeciwwskazane w niewydolności nerek). Należy jednak wyraźnie podkreślić mniejszą skuteczność w odniesieniu do PFS, w porównaniu z terapią opartą na inhibitorach BTK lub BCL2.

- W przypadku bardzo dużego obciążenia nowotworem (hiperleukocytoza, powiększenie węzłów chłonnych >10 cm itp.) możliwe jest również zastosowanie chemioterapii opartej na cyklofosfamidzie lub bendamustynie<sup>75</sup>.

#### *Chorzy w złym stanie ogólnym i negatywnym rokowaniem*

- W przypadku pacjentów w bardzo złym stanie ogólnym i z krótką oczekiwaną długością życia z powodu chorób współistniejących, priorytetem leczenia jest terapia objawowa.

#### *Zalecenia French Innovative Leukemia Organisation<sup>76</sup>*

- W leczeniu pierwszego rzutu choroby, przy braku nieprawidłowości TP53, zalecane są dwie strategie oparte na terapiach celowanych o ustalonym czasie trwania: to skojarzenie wenetoklaksu i obinutuzumabu (Ven-O) przez łączny okres 12 miesięcy oraz skojarzenie ibrutinibu i wenetoklaksu w czasie 15 miesięcy.

<sup>75</sup> Cramer P., von Tresckow J., Bahlo J., et al.: Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:1215-1228, 2018. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30414-5.

<sup>76</sup> FILO jest Grupą Badawczą, której celem jest wdrażanie i prowadzenie wszelkich badań biomedycznych, epidemiologicznych, klinicznych, farmakologicznych i biologicznych w zakresie przewlekłej białaczki limfatycznej (CLL), choroby Waldenströma (WM), ostrej białaczki mieloblastycznej (AML) a także działania edukacyjne i/lub informacyjne przeznaczone dla środowiska medycznego i pacjentów.

- Istotny jest również status mutacji IGHV jako kryterium wyboru terapii. Jednocześnie Grupa FILO wskazuje, że analizy dotyczące czynników predykcyjnych lub prognostycznych są przeprowadzane na podgrupach pacjentów i niekoniecznie są wystarczająco silne. Obecność hiperkompleksowego kariotypu (5 lub więcej nieprawidłowości) była niezależnym czynnikiem ryzyka dla PFS w cytowanym powyżej badaniu CLL13. Na podstawie tych danych zalecane jest preferencyjne stosowanie schematu Ven-O jako terapii pierwszego rzutu, przy braku nieprawidłowości TP53.
- U pacjentów z niezmutowanym IGHV zaleca się stosowanie schematu Ven-O lub I+V, chociaż nie można sformułować jasnej hierarchii pomiędzy nimi. Dlatego ważnym kryterium wyboru terapii jest uwzględnienie wieku i chorób współistniejących, zwłaszcza sercowo-naczyniowych.
- Stosowanie terapii celowanej o ustalonym czasie trwania, a tym samym ograniczenie czasu ekspozycji, jest atrakcyjne zarówno pod względem minimalizacji skutków ubocznych, jak i z medyczno-ekonomicznego punktu widzenia, jednak okazuje się nie zawsze łatwe do wdrożenia. Biorąc pod uwagę działania niepożądane i ekonomikę medyczną, stosowanie terapii ciągłej BTKi w leczeniu pierwszego rzutu jest również całkowicie uzasadnioną opcją.

#### *Pacjenci z chorobami współistniejącymi, niekwalifikujący się do intensywnej immunochemioterapii*

U pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii, obecnie zalecane standardy leczenia (ESMO, NCCN) to wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutinib, akalabrutynib, zanubrutynib lub chlorambucyl z obinutuzumabem. U chorych w bardzo zaawansowanym wieku, w złym stanie ogólnym, u których nie można stosować leków dożylnych, zalecana jest monoterapia z chlorambucylem lub cyklofosfamidem.

#### **Pacjenci bez del17p/ mutacji TP53 i z niezmutowanym statusem IGHV**

#### *Pacjenci w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób współistniejących*

Zalecaną terapią dla tej grupy pacjentów są inhibitory BTK (ibrutinib, akalabrutynib, zanubrutynib). Alternatywnie, wenetoklaks w połączeniu z ibrutinibem lub wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem. Immunochemioterapia nie jest zalecana ze względu na lepsze wyniki uzyskane przy pomocy nowych metod celowanych, ale może być stosowana, jeśli nowe terapie celowane nie są dostępne.

### Zalecenie Canadian Clinician Consensus Guideline

#### Zalecenie dla pacjentów w podeszłym wieku lub ze współistniejącymi chorobami (niekwalifikujących się do FCR), bez del(17p) lub mutacji TP53:

- Schemat wenetoklaks + obinutuzumab jest skuteczną i bezpieczną terapią ograniczoną czasowo (kategoria 1);
- Inhibitory BTK (akalabrutynib, ibrutynib) są skuteczną i dobrze tolerowaną terapią stosowaną w sposób ciągły (kategoria 1);
  - » zaleca się inhibitory BTK drugiej generacji ze względu na ich lepszy profil toksyczności (kategoria 2A);
  - » rytuksymab nie zapewnia wartości dodanej w połączeniu z inhibitorami BTK (kategoria 1);
  - » obinutuzumab zapewnia poprawę PFS w skojarzeniu z inhibitorami i można go rozważyć, jeśli jest finansowany (kategoria 2B).
- Schematy immunochemioterapii są mniej skuteczne niż terapia celowana i pozostają opcją dla pacjentów tylko w ograniczonych sytuacjach (tj. położenie geograficzne, dostęp do finansowania) (kategoria 2A).

Zalecenia opracowane przez konsorcjum niemieckich, austriackich i szwajcarskich towarzystw naukowych: Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej, Austriackie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej, Szwajcarskie Towarzystwo Hematologiczne oraz Szwajcarskie Towarzystwo Onkologii Medycznej

#### Pośrednie ryzyko genetyczne (status niezmutowanego IGHV, brak mutacji del(17p) lub TP53, brak złożonego kariotypu)

- Wybór opcji leczenia bez chemioterapii jest zasadniczo oparty na obecności chorób współistniejących (zwłaszcza nerek lub serca) lub potencjalnej toksyczności narządowej, a także możliwych interakcjach z lekami stosowanymi niezależnie od PBL.
- W oparciu o korzystne wyniki badań, terapia ciągła oparta na BTKi drugiej generacji (akalabrutynib +/- obinutuzumab; zanubrutynib) jest zalecana przede wszystkim w przypadku niezmutowanego statusu IGHV. W ramieniu ibrutynibu badania E1912 (porównanie ibrutynibu i rytuksymabu z FCR) nie stwierdzono różnicy w PFS między pacjentami z mutacją IGHV i niezmutowanym statusem IGHV po 4-letnim okresie obserwacji. W przeciwieństwie do tego, inne randomizowane badania (ALLIANCE, ILLUMINATE) z BTKi wykazały krótszy PFS w grupie z niezmutowanym IGHV. Jednak ze względu na profil toksyczności leczenie ibrutynibem – w przeciwieństwie do BTKi drugiej ge-

neracji (akalabrutynibu i zanubrutynibu) – nie jest zalecane, chyba że pacjenci są w młodszym wieku, w dobrym stanie wydolności fizycznej bez obciążeń kardiologicznych.

- Alternatywnie, pacjenci bez mutacji IGHV mogą być również leczeni wenetoklaksem i obinutuzumabem (12 cykli) przez ograniczony czas, przy czym ta terapia skojarzona wykazała istotną różnicę w PFS u pacjentów z niezmutowanym statusem IGHV (w porównaniu z IGHVmut) w badaniu CLL14.

#### Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zgodnie z zaleceniami ESMO, optymalne schematy leczenia dla tej grupy pacjentów obejmują wenetoklaks z obinutuzumabem, ibrutynib, akalabrutynib lub zanubrutynib. Alternatywnie można podawać obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem.

#### Zalecenia NCCN

Zgodnie z wytycznymi NCCN, wybór schematu leczenia 1. linii jest uzależniony przede wszystkim od obecności delecji 17p/mutacji TP53. Eksperci NCCN, w przeciwieństwie do zaleceń ESMO, nie dzielą populacji pacjentów w zależności od chorób współistniejących czy stanu mutacji IGHV. Preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej) dla chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 to: akalabrutynib +/- obinutuzumab (kategoria 1), wenetoklaks + obinutuzumab (kategoria 1) i zanubrutynib

(kategoria 1). Do innych rekomendowanych schematów należą: ibrutynib (kategoria 1), ibrutynib + obinutuzumab (kategoria 2B), ibrutynib + rytuksymab (kategoria 2B) i ibrutynib + wenetoklaks (kategoria 2B). Immunochemioterapia jest zalecana jedynie w szczególnych okolicznościach.

#### Pacjenci z del17p/ mutacją TP53

Pacjenci z del17p/ mutacją TP53 nie powinni być leczeni immunochemioterapią [8, 75]. Inhibitory BCR i BCL2 są obecnie uważane za najskuteczniejsze u pacjentów z del17p/ mutacją TP53. Zalecane schematy leczenia pierwszego rzutu (ESMO, NCCN) obejmują ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib, wenetoklaks i obinutuzumab lub wenetoklaks z ibrutynibem. Idelalizyb, zgodnie z zaleceniami ESMO, może być stosowany w pierwszej linii leczenia PBL u pacjentów z del17p/mutacją TP53, którzy nie kwalifikują się do alternatywnych metod leczenia i konieczne jest przestrzeganie zaleceń w celu zmniejszenia ryzyka powikłań infekcyjnych.

#### Zalecenia Canadian Clinician Consensus Guideline

Pacjenci z aberracjami TP53 (del17p i/lub mutacje TP53):

- Inhibitory BTK są wysoce skuteczną terapią stosowaną w sposób ciągły, która jest preferowana u chorych na PBL z aberracjami TP53 (kategoria 2A),
- Schemat wenetoklaks plus obinutuzumab jest skuteczniejszy niż immunoche-

mioteraia u pacjentów z PBL i aberracjami TP53; to preferowana terapia dla pacjentów, którzy odnieśliby korzyść z leczenia ograniczonego w czasie (kategoria 2B).

Zalecenia opracowane przez konsorcjum niemieckich, austriackich i szwajcarskich towarzystw naukowych: Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej, Austriackie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej, Szwajcarskie Towarzystwo Hematologiczne oraz Szwajcarskie Towarzystwo Onkologii Medycznej

#### Genetyczne wysokie ryzyko: del17p, mutacja TP53, złożony nieprawidłowy kariotyp)

- Pacjenci z potwierdzonym statusem del(17p13) lub mutacji TP53 i/lub złożonym nieprawidłowym kariotypem mają niższy odsetek odpowiedzi i krótsze przeżycie wolne od progresji oraz krótsze przeżycie całkowite po chemioterapii lub immunochemioterapii (chlorambucyl, schematy zawierające fludarabinę, bendamustyna, również w połączeniu z rytuksymabem).
- U chorych na PBL z del(17p13)/mutacją TP53 lub złożonym kariotypem, zaleca się leczenie ciągłe BTKi, głównie akalabrutynibem lub zanubrutynibem (ibrutynib jest również możliwy, jeśli nie jest przeciwwskazany) po rozważeniu skuteczności i skutków ubocznych. Alternatywnie, połączenie wenetoklaksu

i obinutuzumabu (12 cykli) lub ciągła monoterapia wenetoklaksem może być stosowana w terapii pierwszego rzutu, przy czym badanie CLL14 wykazało krótszy PFS dla wenetoklaksu i obinutuzumabu, w porównaniu z podgrupami bez mutacji TP53.

- W wyjątkowych przypadkach można również rozważyć połączenie idelalizybu i rytuksymabu, biorąc pod uwagę profil działań niepożądanych oraz ewentualne ciężkie choroby autoimmunologiczne<sup>77</sup>. Podczas stosowania idelalizybu należy prowadzić profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) oraz wykonywać badania w kierunku wirerii CMV.

#### Zalecenia French Innovative Leukemia Organisation

- Wpływ złożonego kariotypu na rokowanie w leczeniu pierwszego rzutu. Obecność hiperkompleksowego kariotypu ( $\geq 5$  nieprawidłowości), odzwierciedlającego niestabilność genomu, jest czynnikiem prognostycznym dla PFS zarówno w przypadku ibrutynibu, jak schematu Ven-O (badanie CLL13). W związku z tym, PBL z hiperkompleksowym kariotypem należy uznać za PBL wysokiego ryzyka. W zdecydowanej większości przypadków jest to związane z nieprawidłowością TP53, jednak nie zawsze. Zaleca się, aby oznaczanie kariotypu chorego było wykonywane systematycznie przed roz-

<sup>77</sup> Lampson B.L., Kasar S.N., Matos T.R., et al.: Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood* 128:195-203, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-03-707133.

poczęciem leczenia pierwszej linii, a pacjenci byli leczeni w taki sam sposób, jak pacjenci z nieprawidłowościami TP53.

Ibrutynib, będący pierwszym kowalencyjnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi), zrewolucjonizował leczenie pierwszej linii, a następnie został wprowadzony do leczenia nawrotów PBL. Jest on zatem BTKi z najdłuższym czasem obserwacji wnoszącym ponad 8 lat. Inhibitory kowalencyjne drugiej generacji, do których zalicza się akalabrutynib i zanubrutynib, zostały opracowane w celu poprawy swoistości leczenia, w tym ograniczenia toksyczności efektów terapii, które były charakterystyczne dla BTKi pierwszej generacji. Do tej pory akalabrutynib był refundowany we Francji w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pierwszego rzutu u chorych bez nieprawidłowości TP53 lub jako monoterapia w przypadku chorych, u których zdiagnozowano nieprawidłowości TP53 i podczas nawrotu choroby. Natomiast zanubrutynib posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu oraz w leczeniu nawrotu choroby, ale nie jest jeszcze refundowany we Francji (stan wiedzy na pierwszą połowę 2023 roku)<sup>78</sup>. Te dwie cząsteczki wykazały wyższą pod

względem PFS w leczeniu pierwszego rzutu (schemat akalabrutynib ± obinutuzumab vs chlorambucyl-O, badanie ELEVATE TN i zanubrutynib vs bendamustyna-R, badanie SEQUOIA)<sup>79,80</sup>.

W przypadku nawrotu choroby oba BTKi porównano z ibrutynibem. Z jednej strony, badanie fazy 3, porównywano ibrutynib i akalabrutynib u pacjentów z nawrotem choroby z delecją 11q lub 17p. W drugorzędowym punkcie końcowym ww. badania wykazano zmniejszenie występowania powikłań sercowo-naczyniowych wynikających z leczenia przeciwnowotworowego (definiowanych jako skumulowana częstość występowania migotania przedsionków i nadciśnienia tętniczego) w ramieniu akalabrutynibu<sup>81</sup>. Z drugiej strony, w badaniu ALPINE porównano ibrutynib i zanubrutynib w nawrocie choroby. Pierwszorzędowy punkt końcowy (ogólny odsetek odpowiedzi) został osiągnięty, a analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała znaczną poprawę PFS (w całej kohorcie tj. u pacjentów z i u pacjentów bez zidentyfikowanych nieprawidłowości TP53) a także zmniejszenie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>82</sup>.

<sup>78</sup> Stan na pierwszą połowę 2023 roku we Francji. Rekomendacje FILO z 2023 roku <https://www.filo-leucemie.org/upload/files/texte%20algorithmes%20mars%202023%20def.pdf>.

<sup>79</sup> Tam C.S., Brown J.R., Kahl B.S., et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab...op.cit.

<sup>80</sup> Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W., Skarbnik A., Pagel J.M., Flinn I.W., et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1171-5.

<sup>81</sup> Byrd J., Hillmen P., Ghia P., et al.: Acalabrutinib versus ibrutinib...op.cit..

<sup>82</sup> Brown J.R., Eichhorst B., Hillmen P., Jurczak W., Kaźmierczak M., Lamanna N., et al. Zanubrutinib or Ibrutinib...op.cit..

W związku z tym preferencyjne stosowanie BTKi drugiej generacji wydaje się uzasadnione u pacjentów z nawrotem choroby, którzy nie byli wcześniej leczeni z zastosowaniem BTKi. Autorzy wytycznych podkreślają, iż sercowo-naczyniowe powikłania leczenia przeciwnowotworowego, związane ze stosowaniem BTKi, są efektem tej grupy terapeutycznej i pozostają głównym powikłaniem, nawet w przypadku cząsteczek zaliczanych do drugiej, nowszej generacji inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona. Obecnie, trwają badania kliniczne dotyczące skuteczności BTKi trzeciej generacji. Liderem tej nowej klasy jest pirtobrutynib, który, może wywoływać odpowiedź u pacjentów opornych na kowalencyjne BTKi nawet w grupie chorych z mutacją BTK. Podkreślenia wymaga fakt, iż obserwacja ta jest nadal stosunkowo krótka<sup>83</sup>. Leczenie to prawdopodobnie wkrótce będzie stanowić nową opcję w leczeniu chorych w pierwszej linii „podwójnie opornych na leczenie”.

Natomiast w przypadku grupy chorych, u których nie ma nieprawidłowości TP 53, jako terapię celowaną o ustalonym czasie trwania w leczeniu pierwszego rzutu autorzy wytycznych FILO wskazują: wenetoklaks + obinutuzumab (Ven-O) przez łączny okres 12 miesięcy oraz skojarzenie ibrutynib + wenetoklaks przez okres 15 miesięcy.

### Zalecenia NCCN

Eksperti NCCN nie zalecają stosowania immunochemioterapii u chorych z delecją 17p/mutacją TP53. Preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej) to: akalabrutynib +/- obinutuzumab, wenetoklaks + obinutuzumab, zanubrutynib. Do innych zalecanych schematów należą: ibrutynib oraz ibrutynib + wenetoklaks.

### Podsumowanie zaleceń Canadian Clinician Consensus Guidelines

Liczne prowadzone obecnie badania kliniczne mają na celu poszerzenie możliwości terapii i uzyskanie poprawy wyników leczenia pacjentów z PBL. Wiele z tych badań dotyczy nowych kombinacji terapii celowanych, podwójnych lub potrójnych, stosowanych przez czas określony. Rola chemioimmunoterapii jest w chwili obecnej bardzo ograniczona. Oprócz trwających badań klinicznych, w wielu rejestrach typu RWD (ang. Real World Data) zbierane są dane dotyczące wyników nowych terapii (inhibitory BTK przed inhibitorami BCL-2 i odwrotnie). Do chwili obecnej nie ma danych, które wskazują na optymalną sekwencję leczenia PBL. Biorąc pod uwagę brak bezpośrednich porównań między wysoce skutecznymi nowymi terapiami (schematy: ACAL, ACAL+O, VO, IBR+V), w tabeli 13 przedstawiono wytyczne ekspertów dotyczące wyboru terapii pierwszej linii w PBL.

<sup>77</sup> Mato A.R., Woyach J.A., Brown J.R., Ghia P., Patel K., Eyre T.A., et al. Efficacy of Pirtobrutinib in Covalent BTK Inhibitor Pre-Treated Relapsed / Refractory CLL/SLL: Additional Patients and Extended Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study. Blood. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):2316–20.

TABELA 13. WYBÓR TERAPII PIERWSZEJ LINII – WYTYCZNE PANELU KANADYJSKICH EKSPERTÓW<sup>84</sup>

Charakterystyka pacjenta/choroby	Leczenie	Zalety	Wady	Dostęp w Kanadzie
Pacjenci z del(17p) i/lub mutacją w genie TP53	Inhibitory BTK (IBR, ACAL)	» Najlepszy udokumentowany czas trwania remisji » Profil bezpieczeństwa ACAL lepszy od BTKi 1 generacji	Terapia bezterminowa	Finansowania IBR i ACAL na całym terytorium Kanady
	VO	» Lepszy PFS w porównaniu z CIT (porównanie przeżycia z BTKi) » Terapia ograniczona w czasie (tylko 12 miesięcy)	Mniej trwała remisja w porównaniu do BTKi (dostępne jedynie porównania pośrednie)	» Preferowana terapia dostępna tylko dla osób starszych/niesamodzielnych i/lub osób z niezmutowanym IGHV » Finansowana w większości prowincji
Młodzi/sprawni pacjenci („kwalifikujący się do FCR”) ze zmutowanym IGHV i bez aberracji w genie P53	FCR	» Najdłuższe udokumentowane jak dotąd remisje i możliwość wyleczenia » Terapia skończona (tylko 6 miesięcy)	» Zwiększone ryzyko związane z terapią (nowotwory i infekcje) » Wielu pacjentów nie preferuje leczenia bez chemioterapii	» Finansowanie schematu FCR we wszystkich prowincjach » Preferowana terapia
	VO	» Wysoce skuteczna terapia o bardzo długim czasie » Remisje u pacjentów wysokiego ryzyka	Ograniczone dane dotyczące długoterminowej skuteczności w porównaniu do schematu FCR (fludarabina+cyklofosfamid +rytuksymab)	» Schemat nie jest finansowany w Kanadzie dla młodych pacjentów kwalifikujących się do schematu FCR » *Preferowana terapia, jeśli jest finansowana
	inhibitory BTK (ACAL)	Długa remisja	» Terapia bezterminowa » Bardzo wysokie koszty leczenia	Schemat nie jest finansowany we wszystkich prowincjach ze względu na wysokie koszty
Młodzi/zdrowi pacjenci (kwalifikujący się do schematu FCR) z niezmutowanym IGHV i bez aberracji w genie TP53	ACAL	» Poprawa PFS w porównaniu z CIT » Dobrze tolerowana » Wątpliwa poprawa OS (sprzeczne dane z 2 różnych badań z IBR)	» Terapia bezterminowa. » Wysokie koszty terapii	» ACAL finansowany we wszystkich prowincjach » Preferowana terapia
	VO	» Oczekuje się, że skuteczna terapia zapewni kilka lat wolnych od leczenia przed terapią drugiego rzutu » Czas trwania określony (12 miesięcy)	» Brak danych porównawczych względem BTKi » Nie ma danych długoterminowych dotyczących PFS/OS w tej grupie wiekowej » Oczekuje się, że PFS będzie krótszy niż w przypadku BTKi (porównanie między próbami)	» Dla tej subpopulacji zmienne finansowanie » Preferowana terapia, jeśli jest finansowana

<sup>84</sup> Stan wiedzy na 2021, opublikowano w 2022 roku.

Charakterystyka pacjenta/choroby	Leczenie	Zalety	Wady	Dostęp w Kanadzie
Pacjenci w podeszłym wieku lub z chorobami współistniejącymi (niekwalifikujący się do FCR) ze zmutowanym IGHV i bez aberracji w genie TP53	VO	» Długie remisje » Terapia ograniczona w czasie, trwająca tylko 12 miesięcy	Częste wizyty w cyklach 1–2 w celu podania O i zwiększania dawki V	VO finansowane we wszystkich prowincjach *Preferowana terapia
	ACAL	Długa remisja	Terapia bezterminowa Bardzo wysokie koszty terapii	Zmienne finansowanie w Kanadzie ze względu na wysokie koszty terapii
	CIT	Terapia o ograniczonym czasie trwania	Krótsze remisje niż VO, które również mają ograniczony czas trwania	CIT finansowana we wszystkich prowincjach
Pacjenci z niezmutowanym IGHV (aberracje w genie TP53), którzy nie kwalifikują się do FCR	VO	» Oczekuje się, że skuteczna terapia zapewni chorym „kilka lat wolnych od leczenia” przed terapią drugiego rzutu » Czas trwania terapii określony (12 miesięcy)	Oczekuje się, że PFS będzie krótszy niż w przypadku ciągłego BTKi (porównanie między próbami)	VO finansowany we wszystkich prowincjach *Preferowana terapia
	ACAL	» Korzystniejszy PFS w porównaniu do schematu CIT » Oczekiwano dłuższego PFS w porównaniu ze schematem VO (porównanie między próbami)	» Terapia bezterminowa » Wysokie koszty leczenia ciągłego	
	ACAL+O	Skuteczniejszy w porównaniu do schematu CIT	Terapia bezterminowa z wyższym kosztem niż ACAL ze względu na dodanie O	Finansowanie tylko w prowincji Quebec

ACAL – acalabrutynib; VO – venetoclax + obinituzumab; VR – venetoclax + rytuksymab; CIT – chemoimmunoterapia; FCR – fludarabine, cyclophosphamide, rytuksymab; ACAL+O – obinituzumab + acalabrutynib

\*Preferowana terapia = preferowana opcja/schemat terapeutyczny zalecany do stosowania w Kanadzie według choroby/grupy cech pacjenta, zgodnie z opinią eksperta.

Źródło: Owen C., Banerji V., Johnson N., Gerrie A., Aw A., Chen C., Robinson S., Canadian evidence-based guideline for frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: 2022 update, „Leukemia Research” 2023, 107016. Publikację pierwotną przesłano do redakcji czasopisma 15 listopada 2022 r.; otrzymano w zmienionej formie 22 grudnia 2022 r.; zaakceptowano do druku 3 stycznia 2023 r.

## Leczenie chorych na nawrotową/oporną PBL

Podobnie jak w przypadku rozpoczynania leczenia pierwszej linii, również u pacjentów z nawrotem choroby, sama obecność czynników złego rokowania nie stanowi wskazania do rozpoczęcia leczenia, jeśli pacjent

nie spełnia wyżej wymienionych kryteriów progresji PBL. W drugiej i kolejnych liniach leczenia decyzja terapeutyczna zależy od czasu trwania remisji, rodzaju wcześniejszego leczenia, obecności del17p/mutacji TP53, stanu ogólnego, chorób współistniejących, preferencji pacjenta i dostępności leków. Zgodnie z zaleceniami międzynaro-

dowych towarzystw naukowych, optymalną metodą leczenia pacjentów z nawrotową/oporną PBL są nowe terapie celowane, tj. inhibitory BCR i BCL2. Zgodnie z zaleceniami ESMO, należy zastosować jedną z dwóch opcji leczenia:

1. wenetoklaks + rytuksymab (24 miesiące)
  2. lub inhibitory BTK (jako terapia ciągła).
- Alternatywnie, można zastosować idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem (terapia ciągła). Immunochemioterapia może być stosowana u pacjentów bez del17p/ mutacji TP53, jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia. U pacjentów z del17p/mutacją TP53, niezależnie od czasu trwania odpowiedzi po terapii pierwszego rzutu, należy zastosować nowe terapie celowane: inhibitory BTK (ibrutinib, akalabrutynib, zanubrutynib); wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem lub w monoterapii; idelalizyb z rytuksymabem. U wybranych pacjentów ze szczególnie złym rokowaniem, opornością na immunochemioterapię i/lub terapię celowaną, należy rozważyć allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

### Zalecenia French Innovative Leukemia Organisation

- W związku ze stosowaniem terapii celowanych w pierwszej linii, pojawia się możliwość ponownego zastosowania już wykorzystanej wcześniej grupy terapeutycznej. Wytyczne definiują tutaj dwie sytuacje: pacjentów „bez oporności”,

to znaczy poddanych wcześniej terapii celowanej, przerwanej z powodu innego niż progresja (np. toksyczność lub planowane odstawienie), oraz pacjentów „opornych na leczenie”, u których po zastosowaniu terapii celowanej nastąpiła progresja. Chorych, u których występują mutacje związane z opornością, również należy uznać za opornych na leczenie. Możliwość zastosowania leków z danej grupy stosowanej w poprzedniej linii jest możliwa u pacjentów „bez oporności na leczenie”, natomiast zmiana klasy terapeutycznej wydaje się zasadna u pacjentów opornych na leczenie.

- W przypadku pacjentów, u których uprzednio stosowano BTKi (w szczególności ibrutinib), bez oporności na leczenie, którzy zaprzestali go głównie z powodu nietolerancji, można rozważyć wznowienie leczenia BTKi z lekiem drugiej generacji. Po długotrwałej ekspozycji na inhibitory BTK, u znacznej liczby pacjentów dobra odpowiedź może utrzymywać się przez kilka miesięcy lub nawet lat, a wznowienie leczenia jest wówczas uzależnione od obecności oznak progresji<sup>85</sup>. Należy jednak wziąć pod uwagę rodzaj i nasilenie działania niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia oraz upewnić się, że nie występują mutacje BTK i PLCG2, których w tym kontekście należy systematycznie szukać.

<sup>85</sup> Shanafelt T.D., Wang X.V., Hanson C.A., Palletta E.M., O'Brien S., Barrientos J., et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. Blood. 2022 Jul 14;140(2):112–20.

- ▶ Ponowne leczenie wenetoklaksem po wcześniejszym zakończeniu terapii w ramach leczenia wenetoklaksem + anti-CD20 wydaje się możliwe. W przypadku wczesnego nawrotu wskazana wydaje się zmiana grupy terapeutycznej, choć obecnie trudno określić minimalny odstęp czasu pomiędzy zakończeniem leczenia a wystąpieniem nawrotu, aby na podstawie danych literaturowych można było zakwalifikować pacjenta ponownie do leczenia tym schematem.
- ▶ Postępowanie w przypadku podwójnej oporności na leczenie stanowi obecnie największy problem w PBL. Pacjenci ci powinni być systematycznie włączani do badań klinicznych. Jeśli jest to możliwe, można zastosować pirtobrutynib, nowy, niekowalentny inhibitor BTK, który jest skuteczny u pacjentów z opornością na BTKi, nawet tych z mutacjami BTK. Schemat idelalizyb + rytuksymab może nadal mieć zastosowanie w tym wskazaniu, chociaż odpowiedź u pacjentów opornych na inhibitory BTK jest zwykle krótka<sup>86</sup>. Zastosowanie kombinacji wenetoklaks i ibrutynib może być również rozważane, w oparciu o badanie jednośrodkowej retrospektywnej kohorty<sup>87</sup>. Jeśli nie była stosowana w poprzednich liniach leczenia i przy braku

mutacji TP53, można również rozważyć immunochemioterapię. Przeszczepienie allogeniczne pozostaje opcją u kwalifikujących się pacjentów, posiadających zgodnego dawcę.

- ▶ Stosowanie BTKi drugiej generacji wydaje się uzasadnione u pacjentów z nawrotem choroby, którzy nie byli wcześniej leczeni z zastosowaniem leków z tej grupy terapeutycznej. Należy pamiętać, że toksyczność sercowo-naczyniowa BTKi jest efektem klasy i pozostaje głównym powikłaniem, nawet w przypadku BTKi drugiej generacji. U pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu krążenia należy ocenić potencjalne korzyści i ryzyko wynikające z zastosowania BTKi<sup>88</sup>.

#### Zalecenia NCCN

Zgodnie z wytycznymi NCCN, do schematów preferowanych u chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 należą: akalabrutynib (kategoria 1), wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1) i zanubrutynib (kategoria 1). Inne zalecane schematy to: ibrutynib (kategoria 1), wenetoklaks, ibrutynib + wenetoklaks (kategoria 2B). W oporności lub nietolerancji kowalentnych inhibitorów BTK zalecany jest pirtobrutynib. Schematy rekomendowane dla chorych z nawrotem/opornością na inhibitory BTK i wenetoklaks to: duwelizyb,

idelalizyb+/- rytuksymab, pirtobrutynib, ibrutynib+wenetoklaks, FCR, lenalidomid+/-rytuksymab, obinutuzumab, bendamustyna + rytuksymab, kortykosteroidy w dużych dawkach + przeciwciała monoklonalne anti-CD20.

W przypadku chorych z delecją 17p/mutacją TP53 eksperci NCCN zalecają: akalabrutynib (kategoria 1), wenetoklaks i rytuksymab (kategoria 1), wenetoklaks, zanubrutynib (kategoria 1). Do innych rekomendowanych schematów należą: ibrutynib (kategoria 1), ibrutynib + wenetoklaks (kategoria 2B). W oporności lub nietolerancji kowalentnych inhibitorów BTK zalecany jest pirtobrutynib. Schematy rekomendowane dla chorych z nawrotem/opornością na inhibitory BTK i wenetoklaks to: duwelizyb, idelalizyb+/- rytuksymab, pirtobrutynib, ibrutynib+wenetoklaks, lenalidomid+/-rytuksymab, kortykosteroidy w dużych dawkach + przeciwciała monoklonalne anti-CD20, alemtuzumab+/- rytuksymab.

Zalecenia opracowane przez konsorcjum niemieckich, austriackich i szwajcarskich towarzystw naukowych: Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej, Austriackie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej, Szwajcarskie Towarzystwo Hematologiczne oraz Szwajcarskie Towarzystwo Onkologii Medycznej.

Poniżej podsumowano istotne zmiany, koncentrując się na powiązanej diagnostyce:

- ▶ W terapii pierwszego rzutu PBL wiek nie jest już parametrem stratyfikacji. Lecze-

nie opiera się na identyfikacji chorób współistniejących, które mogą ograniczać terapię podstawową i na określeniu profilu ryzyka genetycznego, a nie na wieku metrykalnym. Priorytetem jest leczenie bez chemioterapii = inhibitorami BTK, przeciwciałami anti-CD20 i inhibitorem BCL2 – wenetoklaksem. Podczas wyboru terapii zaleca się analizę głównych genetycznych czynników ryzyka, którymi są:

- » del(17p13) lub mutacja TP53 w FISH i genetyce molekularnej,
- » złożony kariotyp (≥3 aberracje) w cytogenetyce,
- » niezmutowany status IGHV w genetyce molekularnej.

- ▶ Terapia drugiego rzutu koncentruje się na leczeniu bez klasycznej chemioterapii. W przypadku niekorzystnego rokowania i utraty skuteczności inhibitorów BTK i wenetoklaksu, pojawia się opcja allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Wybór terapii podczas nawrotu choroby zależy od parametrów klinicznych, takich jak rodzaj terapii pierwotnej i osiągnięty czas trwania remisji, a także od wieku pacjenta i chorób współistniejących. Ponadto należy wziąć pod uwagę zmienioną biologię samej PBL opartą na ewolucji klonalnej. Z diagnostycznego punktu widzenia obejmuje to w szczególności: nabycie del(17p13) lub mutacji TP53 lub złożonego kariotypu.

- ▶ W przypadku klinicznego podejrzenia nawrotu PBL wytyczne zalecają ponowne rozpoczęcie badań molekular-

<sup>86</sup> Godet S., Protin C., Dupuis J., Dartigeas C., Bastie J.N., Herbaux C., et al. Outcome of chronic lymphocytic leukemia patients who switched from either ibrutinib or idelalisib to alternate kinase inhibitor: A retrospective study of the French innovative leukemia organization (FILO). *Am J Hematol.* 2018;93(2):E52–4.

<sup>87</sup> Hampel P.J., Rabe K.G., Call T.G., Ding W., Leis J.F., Kenderian S.S., et al. Combined ibrutinib and venetoclax for treatment of patients with ibrutinib-resistant or double-refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2022 Oct;199(2):239–44.

<sup>88</sup> Bhat S.A., Gambri J., Azali L., Chen S.T., Rosen L., Palettas M., et al. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. *Blood.* 2022 Nov 17;140(20):2142–5.

larnych (cyto)genetycznych, aby móc z całą pewnością wykluczyć nowo powstałe i istotne dla terapii aberracje wysokiego ryzyka (w szczególności del(17p13), mutację TP53 i złożony kariotyp). Po terapii inhibitorami BTK lub BCL2 mogą również wystąpić specyficzne mutacje oporności (w tym odpowiednio w genach BTK, PLCG2 i BCL2), których wykrycie sprawia, że powtórzenie odpowiedniej terapii jest niewłaściwe. Te mutacje oporności są wykrywane przez sekwencjonowanie odpowiednich genów w badaniach genetyki molekularnej. W przypadku klinicznego podejrzenia nawrotu PBL wyraźnie zaleca się zatem ponowne rozpoczęcie badań molekularnych (cyto)genetycznych, aby móc z całą pewnością wykluczyć nowo powstałe i istotne dla terapii aberracje wysokiego ryzyka (w szczególności del(17p13), mutację TP53 i złożony kariotyp).

## Transformacja Richtera (RT)

Transformacja w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) występuje u 2–15% pacjentów z PBL w trakcie trwania choroby. Diagnoza powinna zostać potwierdzona badaniem histopatologicznym węzła chłonnego. Pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa

(PET/TK) może być przydatna przy wyborze miejsca biopsji [IV, C].

Transformacja Richtera ma zwykle złe rokowanie, zwłaszcza jeśli DLBCL jest klonalnie związany z PBL. Z tego powodu zaleca się określenie relacji klonalnej między DLBCL i PBL poprzez porównanie sekwencji IGHV. W leczeniu chorych z transformacją Richtera stosuje się schematy takie jak w DLBCL, zwykle: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon (ang. R-CHOP). Jeśli to możliwe, pacjenci ci powinni być leczeni w ramach badań klinicznych.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych z transformacją Richtera jest zazwyczaj krótki, dlatego alloSCT należy zalecić wszystkim pacjentom z klonalnie związaną z PBL transformacją Richtera, w dobrym stanie ogólnym, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie i mają dostępną dawcę [IV, B]. U pacjentów niekwalifikujących się do alloSCT można rozważyć autoSCT. Jeśli PBL i DLBCL nie są ze sobą klonalnie powiązane (z powodu różnych rearanżacji genów Ig), chorobę należy leczyć jak DLBCL *de novo*. Transformacja PBL w chłoniaka Hodgkina (HL) stanowi odrębną jednostkę, chociaż mieści się w pojęciu transformacji Richtera. W tym przypadku konwencjonalna chemioterapia stosowana w leczeniu chorych na HL *de novo* często pozwala uzyskać długotrwałe remisje.

## Zalecenia ESMO

- Transformacja do DLBCL występuje u 2–15% pacjentów z PBL w trakcie trwania choroby, szczególnie po kilku liniach CIT. Rozpoznanie transformacji należy potwierdzić badaniem histopatologicznym węzła chłonnego. Badanie PET-CT może być przydatne przy wyborze miejsca biopsji [IV, C].
- Czas odpowiedzi na leczenie u chorych z transformacją Richtera jest zazwyczaj krótki, dlatego alloSCT należy rozważyć u wszystkich pacjentów z klonalnie związaną z PBL transformacją Richtera, którzy mają dostępną dawcę i są w dobrym stanie wydolności fizycznej [IV, B].
- W chorobie niezwiązanej klonalnie z PBL, DLBCL należy leczyć jako DLBCL *de novo*.
- Transformację PBL w wariant HL należy leczyć konwencjonalną ChT stosowaną u chorych na HL.

## Podsumowanie

- Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęściej występującą białaczką u dorosłych.
- Większość osób z rozpoznaniem PBL nie wymaga natychmiastowego leczenia, ale z czasem choroba postępuje, wywołując niedokrwistość, małopłytkowość, objawy ogólnoustrojowe oraz limfadenopatię i hepatosplenomegalię.
- U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, *complete remission*), wydłu-

żenie czasu do progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*).

- Terapia PBL przeszła ewolucję od schematów opartych na chemioterapii do immunoterapii i terapii celowanych lekami drobnocząsteczkowymi, takimi jak inhibitory kinazy Brutona (ibrutinib, akalabrutynib, zanubrutynib) i inhibitor BCL-2, wenetoklaks.
- Dla pacjenta z PBL, który spełnia kryteria do rozpoczęcia leczenia, po ocenie delekcji 17p/mutacji TP53 i stanu mutacji IGVH, za terapię pierwszego rzutu są uważane doustne inhibitory BTK lub wenetoklaks w połączeniu z terapią anty-CD20, lub wenetoklaks w połączeniu z ibrutinibem.
- W pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, w zależności od zastosowanego wcześniej leczenia, stosuje się inhibitory BTK, wenetoklaks w połączeniu z przeciwciałem anty-CD20 lub inhibitory PI3K (obecnie bardzo rzadko), w zależności od refundacji w danym kraju.
- Obecnie w Polsce innowacyjne terapie przeznaczone do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”, Program powstał z połączenia wcześniej funkcjonujących programów lekowych:
  - » B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”,



- » B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”,
  - » B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)”.
- Wśród zmian wprowadzonych w ostatnim czasie do refundacji w ramach programu lekowego znalazły się: udostępnienie terapii ibrutynibem, akalabrutynibem i zanubrutynibem w 1. linii leczenia dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z delecją 17p (del17p)/mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV, udostępnienie terapii zanubrutynibem w 1. linii leczenia dla chorych z grupy „unfit” oraz chorych „fit” w wieku 65 i więcej lat lub z udokumentowanymi infekcjami w wywiadzie (ciężkimi lub nawracającymi) oraz rozszerzenie możliwości leczenia wenetoklaksem i obinutuzumabem w 1. linii o grupę chorych „fit”. Należy podkreślić, że zmiany w programie lekowym w zakresie 1 linii leczenia są kolejnym krokiem w dobrym kierunku i przyczyniają się do wyrównania dostępu do leczenia dla wszystkich pacjentów, umożliwiając lekarzowi i pacjentowi wybór najlepszej metody leczenia.
- Trzy inhibitory BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib) są obecnie refundowane od 2. linii leczenia. Powyższe

zmiany pokazują istotne zwiększenie dostępu do innowacyjnych terapii dla chorych na PBL, co z dużym prawdopodobieństwem przełoży się na wyniki leczenia. Zmiany w programie lekowym są również korzystne dla systemu ochrony zdrowia, przyczyniając się do zmniejszenia częstości hospitalizacji, a w dłuższej perspektywie mogą przynieść korzyści również dla płatnika. Większa liczba innowacyjnych terapii w 1. linii leczenia to większe odsetki odpowiedzi i dłuższy czas jej trwania, a tym samym mniejsze koszty leczenia w kolejnych liniach. Szczególnie jest to ważne w przypadku terapii doustnych i ograniczonych w czasie, które stosowane są krótko, a mają długie remisje, co oznacza, że nie generują dodatkowego obciążenia dla systemu w długookresowej perspektywie.

- Wśród obecnych potrzeb refundacyjnych należy wymienić przede wszystkim schemat ibrutynib i wenetoklaks w 1. linii terapii, jako leczenie bez chemioterapii, ograniczone w czasie i całkowicie dostępne. Kluczową i nierozwiązaną kwestią pozostaje nadal zmiana wyceny procedur diagnostycznych (badania immunofenotypowe, cytogenetyczne i molekularne) bez których nie jest możliwe prawidłowe postępowanie terapeutyczne.

06

Kierunki dalszej optymalizacji ścieżki terapeutycznej pacjenta z PBL w obliczu postępu technologicznego

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus



Przewlekła białaczka limfocyto-  
wa pozostaje chorobą nieuleczal-  
ną, pomimo istotnego postępu,  
jaki nastąpił w ciągu ostatnich lat  
w poznaniu biologii tej choroby,  
czego następstwem było opraco-  
wanie nowych terapii celowanych.

Podstawą leczenia PBL nie jest już immu-  
nochemioterapia, która była standardem  
przez ostatnich kilkanaście lat, lecz nowe  
terapię celowane, czyli leki hamujące  
przewodzenie przez receptor limfocytu B,  
wśród których najważniejszą rolę odgry-  
wają inhibitory kinazy Brutona oraz inhibi-  
tory BCL-2 – jak dotąd zarejestrowany jest  
jedynie wenetoklaks. Leki te w monoterapii  
stosowane są w sposób ciągły, natomiast  
stosowanie w schematach skojarzonych  
umożliwiają leczenie przez czas określony.  
W krajach Unii Europejskiej zarejestrowa-  
ne są następujące schematy ograniczone  
w czasie: wenetoklaks i obinutuzumab oraz  
wenetoklaks i ibrutynib w leczeniu 1. linii oraz  
wenetoklaks i rytuksymab w leczeniu cho-  
rych na RR PBL. Z uwagi na istotne korzy-  
ści związane z leczeniem ograniczonym  
w czasie, przedmiotem wielu prowadzonych  
obecnie badań klinicznych są schematy  
z wykorzystaniem inhibitorów kinazy Bruto-  
na drugiej generacji, akalabrutynibu i zanu-  
brutynibu oraz inhibitorów BCL-2 w połą-  
czeniach dwu- i trójlekowych.

Największym wyzwaniem jest leczenie  
chorych z opornością na zarejestrowa-  
ne inhibitory BTK i BCL-2. Trwają badania  
przedkliniczne i kliniczne nad wprowadze-  
niem do leczenia nowych cząsteczek. Na  
pierwszym miejscu należy wymienić nowe  
inhibitory BTK: pirtobrutynib i nemtabruty-  
nib. Obie cząsteczki, w przeciwieństwie do  
zarejestrowanych obecnie inhibitorów BTK  
drugiej generacji (akalabrutynib i zanu-  
brutynib), cechują się innym niż ibrutynib  
mechanizmem działania, łącząc się w spo-  
sób niekwalentny i odwracany z kinazą Bru-  
tona. Leki te pozwalają uzyskać odpowiedź  
u chorych z opornością na obecnie zare-  
jestrowane inhibitory BTK. W badaniu fazy  
1/2 BRUIN odpowiedź na leczenie pirtobru-  
tynibem uzyskano u 82,2% ciężko przele-  
czonych chorych na PBL, w tym po lecze-  
niu inhibitorami BCL-2 i BTK (niezależnie od  
tego, czy przyczyną zakończenia leczenia  
była progresja czy działania niepożądane).  
W badaniu klinicznym 1. fazy odpowiedź na  
leczenie nemtabrutynibem uzyskano u 75%  
ciężko przeleczonych chorych na PBL.

Czynnikiem o największym negatywnym  
znaczeniu, zarówno prognostycznym jak  
i predykcyjnym, jest delecja 17p/mutacja  
TP53. W tej grupie chorych wyniki leczenia  
nowymi terapiami celowanymi pozostają  
niestety gorsze niż u chorych bez delecji  
17p/mutacji TP53.

Duże nadzieje wiąże się z nowymi cząstecz-  
kami, tzw. degradatorami BTK (*BTK degra-*

*ders*), których mechanizm polega na niszc-  
czeniu, a nie hamowaniu kinazy Brutona.

W fazie badań klinicznych są nowe inhi-  
bitory BCL-2 oceniane w monoterapii, jak  
również w schematach skojarzonych, np.  
lisaftoklaks, sonrotoklaks.

W przeciwieństwie do chemioterapii,  
immunoterapia nadal odgrywa ważną rolę  
w leczeniu chorych na PBL, a przeciwciała  
monoklonalne anty-CD20, w połączeniu  
z wenetoklaksem, należą do standardów  
leczenia. Prowadzone są badania kliniczne  
nad wykorzystaniem nowych przeciwciał,  
między innymi przeciwciał bispecyficz-  
nych. Działanie przeciwciał bispecyficz-  
nych polega na tworzeniu synapsy immu-  
nologicznej między komórką białaczkową  
a limfocytom T, co prowadzi do aktywacji  
limfocytów T i niszczenia komórek białacz-  
kowych, które giną w wyniku apoptozy.  
W 2023 r. przedstawiono wyniki badania  
klinicznego fazy 1b/2, w którym odpowiedź  
na leczenie przeciwciałem bispecyficznym  
epkorytamabem uzyskano u 62% cięż-  
ko przeleczonych chorych na PBL. Odse-  
tek odpowiedzi u chorych z mutacją TP53  
wynosił 64%.

Prowadzone są również badania nad tera-  
pią CAR-T w leczeniu chorych na RR PBL.  
Warto przypomnieć, że pierwsze próby kli-  
niczne nad terapią CAR-T jeszcze w latach  
90. ubiegłego wieku dotyczyły właśnie  
chorych na PBL, jednak z powodu znacz-  
nych zaburzeń funkcji limfocytów T wywo-  
łanych białaczką wyniki były gorsze niż  
w innych nowotworach układu chłonnego  
wywodzących się z limfocytów B. Obecnie  
prowadzone są badania nad zwiększeniem  
skuteczności terapii CAR-T u chorych na  
PBL. W 2023 roku przedstawiono wstępne  
wyniki badania TRANSCEND CLL 004, do  
którego włączono 117 chorych po niepo-  
wodzeniu leczenia inhibitorem BTK i BCL-2,  
odpowiedź uzyskano u 43%, w tym u 18%  
odpowiedź całkowitą.

Znaczna liczba prowadzonych  
badań klinicznych oraz wstęp-  
ne zachęcające wyniki stwarzają  
nadzieję na dalszą poprawę roko-  
wania chorych na PBL.



07

## Jakość opieki nad pacjentem z PBL – perspektywa pacjenta

*Anna Kupiecka*



W ostatnich latach w Polsce sytuacja pacjentów hematoonkologicznych istotnie się zmieniła, jeżeli chodzi o dostęp do nowoczesnych terapii. W znacznym stopniu nadrobiliśmy duży dystans, który dzielił nas od europejskich i światowych standardów.

W tym kontekście warto zwrócić uwagę na wspólny wysiłek całego środowiska działającego na rzecz pacjentów z nowotworami krwi – od organizacji pacjentów przez ekspertów klinicznych aż po przedstawicieli instytucji publicznych, w tym Ministerstwo Zdrowia. Warto mówić głośno o sukcesach, o tym, co udało się zrobić pozytywnego, bo jest to dowód na to, że konsekwentna praca przynosi efekty. To również nadzieja na to, że zarówno terapie już zarejestrowane, a jeszcze niedostępne dla polskich pacjentów, o których mowa w niniejszym opracowaniu, jak też cząsteczki będące wciąż na etapie przedrejestracyjnym, będą w przyszłości mogły przysłużyć się polskim pacjentom chorym na przewlekłą białaczkę limfocytową, a także szerzej, na nowotwory krwi.

Dostęp do terapii w przypadku hematoonkologii ma szczególnie istotne znaczenie, ze względu na specyfikę tych chorób. Farmakoterapia jest podstawową, a nierzadko jedyną możliwością leczenia dla wielu pacjentów. Przy tak zróżnicowanej grupie

chorób, gdzie nawet w obrębie pojedynczej jednostki chorobowej poszczególni pacjenci mogą wymagać innych opcji terapeutycznych, specjaliści muszą mieć dostęp do leków, które będą najlepszym możliwym wyborem w każdym indywidualnym przypadku. Dla pacjenta nie ma bowiem znaczenia czy lek produkuje firma A czy B, ani to, czy dany produkt jest na rynku od 2 czy 10 lat. Liczy się otrzymanie leczenia, które w danej sytuacji, u tego konkretnego pacjenta będzie możliwie jak najskuteczniejsze i bezpieczne.



Mówiąc o leczeniu chorób hematoonkologicznych w Polsce, nie sposób nie zwrócić uwagi na fakt, że mamy w naszym kraju wybitnych specjalistów w tej dziedzinie.

To szczególny powód do dumy, gdyż to specjalizacja trudna, na pewno nie najbardziej dochodowa, a jednocześnie bardzo wymagająca także w codziennej praktyce. Z perspektywy systemu opieki nad pacjentami hematoonkologicznymi poważnym wyzwaniem jest dostęp do specjalistów. Wiemy, że jest ich niewielu. Przy stale rosnącej liczbie przypadków zachorowań, coraz dłuższym czasie życia chorych na nowotwory krwi i nowych możliwościach leczenia, problem kadrowy będzie narastał, jeśli niczego nie zrobimy w kierunku poprawy sytuacji.

Oczywiście nie uda nam się z dnia na dzień gwałtownie zwiększyć liczby lekarzy, ani też nie znajdziemy rzeszy studentów medycyny, którzy nagle zaczną masowo wybierać tę specjalizację. Proces kształcenia lekarzy to kwestia długofalowa. Co zatem możemy zrobić tu i teraz? Dążyć do optymalnego wykorzystania dostępnych zasobów kadrowych. Zbyt często zdarzają się bowiem sytuacje, że pacjent, który ma jedynie niewielkie odchylenia w morfologii, od razu kierowany jest do hematologa. Również w przypadku pacjentów, którzy są w procesie leczenia, wiele spraw, badań,

a czasami nawet rutynowa opieka nie wymagają interwencji specjalisty. Szereg obowiązków mogłoby zostać przejętych przez lekarzy POZ, co przyczyniłoby się do zmniejszenia kolejek do hematologów. To również wymagałoby stosownych zmian, działań edukacyjnych wśród lekarzy. Jeśli jednak tego nie zrobimy, to nawet refundacja wszystkich zarejestrowanych na świecie terapii nie da pacjentowi nic, gdy nie będzie w stanie na czas dostać się do specjalisty. Myślmy i działajmy już dziś, by nie martwić się ani nie gorączkować się jutro.

## Recenzja

*Prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda*  
Konsultant krajowa w dziedzinie hematologii

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest jednym z najczęstszych nowotworów krwi, w którego leczeniu obserwuje się bardzo duży postęp w ciągu ostatnich kilkunastu lat. Poznanie zaburzeń genetycznych, które wiążą się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, wyniki randomizowanych badań klinicznych i rejestracje nowych terapii celowanych istotnie zmieniły standardy leczenia tego nowotworu oraz wydłużyły całkowite przeżycie chorych.

Raport „Przewlekła białaczka limfocytowa – nowe otwarcie. Szanse na zwiększenie wartości zdrowotnej” jest bardzo interesującym opracowaniem przygotowanym przez ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii, epidemiologii oraz ekspertów w obszarze ochrony zdrowia, jak również przedstawicieli organizacji pacjenckich. Raport omawia ważne aspekty kliniczne, w tym diagnostykę, objawy PBL i jej przebieg kliniczny, dane epidemiologiczne oraz współczesne możliwości leczenia tego nowotworu, jak również porusza istotne aspekty systemowe, takie jak dostępność i finansowanie genetycznych badań diagnostycznych oraz nowoczesnych terapii.

W rozdziale 1. omówiono definicję, etiopatogenezę i epidemiologię oraz kryteria rozpoznania i przebieg kliniczny PBL. Szczególnego podkreślenia wymaga informacja o tym, że PBL dotyczy przede wszystkim starszych grup wiekowych (mediana wieku w momencie zachorowania wynosi około 72 lata), a jak wiadomo w tym przedziale wiekowym, w każdej populacji, bardzo często obserwuje się wielochorobowość. Jak wskazano w *Raporcie* prawie 90% chorych na PBL ma co najmniej jedną chorobę współistniejącą, a mediana liczby leków przyjmowanych przez pacjenta z PBL z powodu innych chorób wynosi 4. Wskazuje to jednoznacznie na potrzebę indywidualizacji leczenia u chorych na PBL w zależności od ich stanu ogólnego, chorób współistniejących oraz potencjalnych objawów ubocznych leczenia przeciwbiałaczkowego, szczególnie w kontekście wielochorobowości i stosowania różnych leków.

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawionych w rozdziale 2 Raportu dowiadujemy się, że w 2021 roku zachorowalność w Polsce (współczynnik surowy) na PBL wynosiła 3,83/100.000 mężczyzn i 3,66/100.000 kobiet. Według danych KRN w Polsce obecnie żyje ponad 10 tysięcy osób z PBL. Na szczególną uwagę zasługują przedstawione w *Raporcie* zaktualizowane dane dotyczące wskaźnika 5-letnich przeżyć, który odzwierciedla ogólną wydolność systemu ochrony zdrowia, w tym dostęp do skutecznego leczenia. Należy podkreślić, że 5-letnie przeżycie istotnie się poprawiło, gdyż w latach 2000–2004 wskaźnik ten wynosił 50,1% u mężczyzn i 60,3% u kobiet, a w latach 2015–2019 wzrósł do 62,2% u mężczyzn i 70% u kobiet. Można więc przypuszczać, że analiza kolejnych pięciu lat, tj. 2020–2024 pokaże jeszcze większy wzrost punktów procentowych w zakresie 5-letniego przeżycia spowodowany m.in. dynamicznym postępowaniem w leczeniu PBL oraz systematycznie zwiększającym się dostę-

pem do nowoczesnych terapii w Polsce na przestrzeni ostatnich 5 lat. Z drugiej jednak strony należy wziąć pod uwagę negatywny wpływ pandemii COVID-19 na zwiększoną umieralność chorych na PBL w latach 2019–2022. Z danych *Raportu* wiadomo, że tylko w 2020 roku liczba zgonów zwiększyła się w stosunku do 2019 roku o ponad 65 tys., z czego większość przypadła na starsze grupy wiekowe, w których zachorowalność na PBL jest największa.

W rozdziale 3 *Raportu* opisującym strukturę i koszty świadczeń realizowanych u chorych na PBL wskazano, że liczba pacjentów z kodem ICD-10 C91.1, którym udzielono świadczeń hematologicznych wyniosła w 2016 roku 17,3 tys., a w 2022 wzrosła do 19,8 tys. Z jednej strony ten wzrost odzwierciedla wzrastającą zachorowalność na PBL, ale z drugiej strony trzeba zauważyć, że liczba ta jest znacznie wyższa niż oszacowana na podstawie danych KRN. Dane *Raportu* wskazują, że liczba chorych, którym wydano kartę DiLO z rozpoznaniem PBL wynosiła w 2016 roku 155 kobiet i 208 mężczyzn, a w 2022 roku 232 kobiety i 283 mężczyzn. W tych samych latach przeanalizowano realizację świadczeń dla pacjentów z rozpoznaniem PBL i wykazano, że w 2016 roku w ramach POZ (Podstawowej Opieki Zdrowotnej) zrealizowano świadczenia dla 1,9 tys. osób, w ramach leczenia szpitalnego dla 5,7 tys. osób, a w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) dla 14,7 tys. osób. Z kolei w 2022 roku świadczenia zostały wykonane dla 4,3 tys. osób z rozpoznaniem PBL w ramach POZ, dla 6 tys. osób w ramach leczenia szpitalnego oraz dla 16,7 tys. osób na poziomie AOS. Powyższe dane przytoczone w *Raporcie* wskazują, że pomimo tego, iż PBL można i powinno się rozpoznawać na poziomie specjalistycznej poradni hematologicznej, czyli w ramach AOS, to zwracają uwagę niewielkie liczby chorych, którym wydano kartę DiLO i postawiono rozpoznanie PBL w porównaniu do chorych, którym udzielono świadczeń w ramach hospitalizacji i AOS. Dane te jednoznacznie wskazują na niewielkie wykorzystywanie przez ośrodki hematologiczne możliwości diagnostyki w ramach karty DiLO. Przyczyną tego jest m.in. niewystarczająca wycena procedur diagnostycznych w tym świadczeniu. Na przestrzeni 2017–2022 według danych przytoczonych w *Raporcie* obserwuje się istotny wzrost wykonywanych badań genetycznych w ramach świadczenia „Podstawowe badania genetyczne, zaawansowane badania genetyczne i złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych wykonane w ramach hospitalizacji z rozpoznaniem głównym C91.1” co należy postrzegać jako bardzo pozytywne zjawisko. W 2017 roku podstawowe badanie genetyczne zostało zrealizowane u 63 osób, złożone badanie genetyczne u 168 osób, a zaawansowane u 153 osób. W 2022 roku badania genetyczne podstawowe, złożone i zaawansowane wykonano odpowiednio u 223, 320 i 373 chorych. Badania genetyczne zarówno przy rozpoznaniu PBL, jak w trakcie przebiegu choroby pozwalają m.in. na wybór optymalnej terapii dla pacjenta, jednak należy podkreślić, że u większości chorych można byłoby te badania wykonać w ramach AOS, bez potrzeby hospitalizacji chorych. Obecnie jednak nie ma takiego produktu rozliczeniowego, jak badania genetycz-

ne podstawowe, złożone i zaawansowane na poziomie AOS. Należy również zauważyć, że kosztocłonne badania genetyczne generowały także koszty związane z hospitalizacjami, które trwały 1–11,92 dni przy realizacji podstawowych badań genetycznych, 0,79–15,75 dni przy realizacji złożonych badań genetycznych oraz 0–12 dni przy realizacji zaawansowanych badań genetycznych, w zależności od szpitala i województwa. Trzeba również podkreślić, że w/w badania genetyczne można rozliczać z NFZ tylko w połączeniu z hospitalizacją hematologiczną, czyli tzw. jednorodnymi grupami pacjentów (JGP), nie ma natomiast możliwości, aby te badania dosumować do hospitalizacji związanej z chemioterapią czy realizacją programu lekowego. Oprócz wspomnianych wyżej badań genetycznych służących do określenia czynników prognostycznych i doboru optymalnej terapii, kluczowym dla postawienia rozpoznania PBL jest badanie immunofenotypowe. Badanie immunofenotypowe można wykonać u prawie wszystkich pacjentów z podejrzeniem PBL z krwi obwodowej, a więc realizacja tego świadczenia diagnostycznego może odbywać się w ramach AOS. Niestety badania immunofenotypowe, które jest badaniem kosztocłonnym nie ma w koszyku świadczeń gwarantowanych w AOS, tak więc, aby to badanie rozliczyć konieczna jest hospitalizacja chorych, podobnie jak w przypadku potrzeby wykonania badań genetycznych. Co więcej, badanie immunofenotypowe jest również podstawowym narzędziem diagnostycznym u chorych na ostre białaczki szpikowe i limfoblastyczne, ale w tych przypadkach należy je wykonywać z aspiratu szpiku kostnego. Badanie immunofenotypowe, jako kosztocłonne świadczenie diagnostyczne nie funkcjonuje również w formie produktu do sumowania w trakcie hospitalizacji. Mam nadzieję, że w najbliższej przyszłości uda się uregulować kwestię dodania do koszyka świadczeń gwarantowanych badania immunofenotypowego oraz badań genetycznych na poziomie poradni hematologicznej (AOS), a na poziomie hospitalizacji – jako produktów do sumowania do hospitalizacji w ramach JGP, chemioterapii czy programów lekowych.

Dane przedstawione w rozdziale 3 *Raportu* wskazują, że w latach 2016–2022 istotnie wzrosła liczba świadczeniodawców realizujących programy lekowe dla chorych na PBL od 5 w 2016 roku do 58 w 2022 roku. Należy zauważyć, że od stycznia 2023 roku obowiązuje już jeden program lekowy dla chorych na PBL, program B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”, który zawiera wszystkie refundowane terapie, zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia. Według danych NFZ w pierwszej połowie 2023 r. w programie lekowym B.79 było leczonych 2852 pacjentów. O istotnie zwiększonym dostępie do nowoczesnych terapii dla chorych na PBL wskazuje również dynamiczny wzrost świadczeń przeznaczonych na leki w programie lekowym w połączeniu z innymi świadczeniami, który w 2016 roku wyniósł 99,4 tys. zł., w 2022 – 152,6 mln zł.

W rozdziale 4 *Raportu* poświęconym aspektom diagnostycznym i leczniczym szczególnego podkreślenia wymaga kwestia leczenia wspomagającego i profilaktyki przeciwnieinfekcyjnej u chorych na PBL. W rozdziale poruszono niezwykle ważne aspekty zapobiegania infekcjom i regularnych szczepień przeciwko grypie, COVID-19, półpaścowi, pneumokokom, meningokokom i *Haemophilus influenzae*. Leczenie wspomagające i profilaktyka powinny odgrywać tak samo ważną rolę jak optymalne leczenie przeciwbiałaczkowe, dlatego też konieczna jest edukacja w tym zakresie zarówno w środowisku lekarskim, jak i pacjenckim.

Rozdział 5 *Raportu* zawiera podsumowanie krajowych i zagranicznych wytycznych postępowania diagnostyczno-leczniczego u chorych na PBL. Na podkreślenie zasługują ujęte w Raporcie zalecenia ESMO (*European Society For Medical Oncology*), które wskazują na konieczność wykonywania badań genetycznych u chorych na PBL, tj. badania w kierunku del(17p), a przypadku a w przypadku jej braku – mutacji TP53 (co najmniej eksony 4–10, zalecane eksony 2–11) oraz statusu mutacyjnego IGHV, gdyż mają one oprócz znaczenia prognostycznego również znaczenie dla wyboru terapii i dlatego powinny być ocenione przed rozpoczęciem leczenia. Z kolei rutynowa ocena del(17p), mutacji TP53 i statusu IGHV we wczesnym i bezobjawowym stadium PBL nie jest zalecana. Zalecenia *Canadian Clinician Consensus Guideline* również wskazują, że badanie mutacji IGHV powinno być wykonane przed rozpoczęciem leczenia, a testy na obecność del(17p) i mutacji TP53 powinny być wykonywane przed pierwszą i każdą kolejną linią leczenia. Podobne zalecenia formułuje Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w rekomendacjach z 2023 roku opublikowanych w *Acta Haematologica Polonica*. W *Raporcie* odniesiono się również do najbardziej aktualnych rekomendacji dotyczących leczenia chorych na PBL w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. Podkreślono, że leczenie chorych na PBL przeszło ewolucję od schematów opartych na chemioterapii do immunoterapii i terapii celowanych lekami drobnocząsteczkowymi, takimi jak inhibitory kinazy Brutona (BTK), tj. ibrutinib, akalabrutynib i zanubrutynib oraz inhibitory białka BCL-2 – wene-toklaks. Stosowanie immunochemioterapii, tj. przeciwciał anty-CD20 w połączeniu z lekami cytostatycznymi, takimi jak fludarabina i cyklofosfamid, bendamustyna, czy chlorambucyl nie jest już rekomendowane w pierwszej linii leczenia u chorych, u których celem terapii jest uzyskanie remisji choroby i wydłużenie całkowitego przeżycia. Miejsce immunochemioterapii zajęły inhibitory BTK oraz inhibitory BCL-2 stosowane w skojarzeniu, m.in. z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20. Podobne zmiany standardów leczenia dokonały się w drugiej i kolejnych liniach leczenia, w których immunochemioterapię zastąpiły nowe leki celowane. Z postępu jaki dokonał się w diagnozowaniu i leczeniu PBL korzystają również polscy pacjenci. W ciągu ostatnich 5 lat zrefundowanych zostało 10 nowych tzw. cząsteczko-wskazań, co pozwoliło na zapewnienie naszym chorym leczenia zgodnego z najnowszymi rekomendacja-

mi europejskimi i światowymi. Jak wspomniano powyżej, od stycznia 2023 funkcjonuje jeden wspólny program lekowy B.79, w ramach którego refundowana jest znakomita większość nowoczesnych terapii. To na co jeszcze czekają polscy pacjenci i leczący ich lekarze hematolodzy to udostępnienie w pierwszej linii terapii opartej na skojarzeniu ibrutyningu z wenetoklaksem, terapii całkowicie doustnej, ograniczonej w czasie, (maksymalnie trwa 15 miesięcy), która cechuje się bardzo dużą skutecznością również w grupie najgorzej rokujących chorych, czyli z del(17p) lub mutacją TP53. Drugą oczekiwaną zmianą w programie lekowym B.79. jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla akalabrutynibu dla pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową. Mam nadzieję, że uda się w najbliższej przyszłości wprowadzić do refundacji w/w terapię, a program lekowy B.79. będzie nie tylko nowoczesnym programem zawierającym liczne terapie celowane, ale również będzie pozwalał na indywidualizację leczenia w zależności od charakterystyki genetycznej chorego, jego stanu ogólnego i chorób współistniejących.

W rozdziale 6 *Raportu* przedstawiono kierunki dalszej optymalizacji ścieżki terapeutycznej pacjenta z PBL podkreślając pojawiający się problem opornością na zarejestrowane inhibitory BTK i BCL-2 i w tym kontekście znaczenie nowych grup lekowych, takich jak niekowalencyjne inhibitory BTK (pirtobrutynib, nemtabrutynib), czy tzw. degradatory BTK. Duże nadzieje należy wiązać ze stałym rozwojem badań klinicznych zarówno komercyjnych, jak i niekomercyjnych.

O perspektywie pacjentów z PBL w kontekście całościowej opieki zdrowotnej możemy dowiedzieć się w rozdziale 7 *Raportu*, w którym chorzy podkreślają, że szczególnie ważny jest dla nich dostęp do nowoczesnych terapii, również tych zarejestrowanych w ostatnim czasie, gdyż pozwala na indywidualizację leczenia. Drugim niezwykle ważnym problemem poruszonym przez środowisko pacjenckie jest optymalne wykorzystanie zasobów kadrowych specjalistów hematologów w kontekście wzrastającej liczby zachorowań na nowotwory krwi, w tym PBL i coraz dłuższe przeżycie chorych na nowotwory krwi związane z możliwością stosowania nowoczesnych terapii. Pacjenci zauważają, że „szereg obowiązków mogłoby zostać przejętych przez lekarzy POZ, co przyczyniłoby się do zmniejszenia kolejek do hematologów”. Myślę, że jest to bardzo ważny głos w kierunku potrzeby wprowadzenia zmian systemowych w opiece hematologicznej. Do tego aspektu odnosi się przygotowany projekt pilotażu Krajowej Sieci Hematologicznej, który zakłada m.in. kompleksową i koordynowaną opiekę nad pacjentami z nowotworami krwi, referencyjność ośrodków hematologicznych i współpracę z lekarzami POZ, tak aby optymalnie wykorzystać dostępne zasoby kadrowe, a także monitorowanie jakości procesu diagnostyczno-leczniczego i jakości funkcjonowania zaproponowanego modelu opieki nad pacjentami hematologicznymi.

Podsumowując, zaangażowanie ekspertów z tak różnych dziedzin w przygotowanie niniejszego *Raportu* sprawiło, że w dokumencie poruszono nie tylko aktualne aspekty epidemiologiczne i kliniczne, ale również aspekty systemowe, w tym organizacyjne i ekonomiczne. Lektura *Raportu* dla mnie jako konsultanta krajowego, jest bardzo pouczająca i skłaniająca do wielu przemyśleń, z części których mogłam się z Państwem podzielić w niniejszej recenzji. Dlatego też zachęcam grono interesariuszy ochrony zdrowia do zapoznania się z *Raportem*.

# Spis tabel i wykresów

## Spis tabel

<b>Tabela 1.</b>	Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1) w Polsce w latach 2000–2021 według płci. Liczby bezwzględne, współczynniki surowe, współczynniki standaryzowane (ESP2013).....	18
<b>Tabela 2.</b>	Umieralność na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1) w Polsce w latach 2000–2021 według płci. Liczby bezwzględne, współczynniki surowe, współczynniki standaryzowane (ESP2013).....	19
<b>Tabela 3.</b>	Liczba świadczeniodawców, którzy w danym roku sprawozdali co najmniej jedno świadczenie „Porada lekarska związana z wydaniem karty DiLO” z rozpoznaniem głównym C91.1, według województw, w latach 2016–2022.....	29
<b>Tabela 4.</b>	Liczba świadczeniodawców, którzy sprawozdali co najmniej jedno świadczenie w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową”, w latach 2016–2022.....	35
<b>Tabela 5.</b>	Liczba pacjentów w Programach lekowych B.79, B.92, B.103 (2022 r. i I połowa 2023 r.).....	36
<b>Tabela 6.</b>	Liczba pacjentów, którym udzielono co najmniej jednego świadczenia w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową” B.79, B.92 i B.103.....	37
<b>Tabela 7.</b>	Wartość refundacji świadczeń w ramach programów lekowych „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej” B.79, B.92 i B.103, w podziale na leki w programie i inne świadczenia, w latach 2016–2022.....	38
<b>Tabela 8.</b>	Średni koszt leczenia pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową w programach lekowych: Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B.79, B.92 i B.103, wg Map Potrzeb Zdrowotnych, w 2022 r.....	39
<b>Tabela 9.</b>	Liczba świadczeniodawców, którzy sprawozdali co najmniej jedno świadczenie w ramach typu umowy 03/3: Leczenie szpitalne – chemioterapia z rozpoznaniem głównym C91.1 lub z rozpoznaniem współlistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51, wg województw, w latach 2016–2022.....	40
<b>Tabela 10.</b>	Decyzje refundacyjne Ministra Zdrowia w zakresie przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2017–2024.....	41
<b>Tabela 11.</b>	Leki/schematy stosowane z leczeniu chorych na PBL w krajach EU.....	55
<b>Tabela 12.</b>	Laboratoryjna definicja zespołu lizy guza według Cairo–Bishop.....	62
<b>Tabela 13.</b>	Wybór terapii pierwszej linii – wytyczne panelu kanadyjskich ekspertów.....	73

## Spis wykresów

<b>Wykres 1.</b>	Udział białaczek limfocytowych (C91) wśród zachorowań na wszystkie typy białaczek (C91–C95) w Polsce w 2021 roku.....	17
<b>Wykres 2.</b>	Udział białaczek limfocytowych (C91) wśród zgonów na wszystkie typy białaczek (C91–C95) w Polsce w 2021 roku.....	17
<b>Wykres 3.</b>	Udział przewlekłej białaczki limfocytowej (C91.1) wśród zachorowań na białaczki limfocytowe (C91.1–C91.9) w Polsce w 2021 roku.....	17
<b>Wykres 4.</b>	Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1) w Polsce w latach 2000–2021 według grup wieku, mężczyźni.....	20
<b>Wykres 6.</b>	Umieralność na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1) w Polsce w latach 2000–2021 według grup wieku, mężczyźni.....	20
<b>Wykres 5.</b>	Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1) w Polsce w latach 2000–2021 według grup wieku, kobiety.....	20
<b>Wykres 7.</b>	Umieralność na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1) w Polsce w latach 2000–2021 według grup wieku, kobiety.....	20
<b>Wykres 8.</b>	Trendy zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1) w Polsce w latach 2001–2021 (3–letnia średnia ruchoma).....	21
<b>Wykres 10.</b>	Wskaźniki 1-letnich przeżyć względnych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1) w Polsce, w zależności od okresu diagnozy.....	21
<b>Wykres 9.</b>	Trendy umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1) w Polsce w latach 2001–2021 (3–letnia średnia ruchoma).....	21
<b>Wykres 11.</b>	Wskaźniki 3-letnich przeżyć względnych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1) w Polsce, w zależności od okresu diagnozy.....	22
<b>Wykres 12.</b>	Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (C91.1) w Polsce, w zależności od okresu diagnozy.....	22
<b>Wykres 13.</b>	Przyczyny zgonu pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce.....	23

<b>Wykres 14.</b>	Liczba pacjentów, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współlistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51, w latach 2016–2022.....	26
<b>Wykres 15.</b>	Liczba pacjentów, którym w danym roku udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współlistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51 i w tym samym roku sprawozdano świadczenie „Porada lekarska związana z wydaniem karty DiLO”.....	27
<b>Wykres 16.</b>	Liczba pacjentów, którym w danym roku udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współlistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51 i w tym samym roku sprawozdano świadczenie „Porada lekarska związana z wydaniem karty DiLO”.....	27
<b>Wykres 17.</b>	Liczba świadczeniodawców, którzy w danym roku sprawozdali co najmniej jedno świadczenie „Porada lekarska związana z wydaniem karty DiLO” z rozpoznaniem głównym C91.1, w latach 2016–2022.....	28
<b>Wykres 18.</b>	Świadczenia sprawozdane w ramach „Diagnostyki pogłębionej – białaczki ostre i przewlekłe” i „Diagnostyki wstępnej – białaczki ostre i przewlekłe” z rozpoznaniem głównym C91.1, w latach 2016–2022.....	29
<b>Wykres 19.</b>	Liczba osób, U których wykonano świadczenia sprawozdane z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współlistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51, wg rodzaju świadczeń, w latach 2016–2022.....	30
<b>Wykres 20.</b>	Liczba osób hospitalizowanych, U których wykonano świadczenia z rozpoznaniem głównym C91.1 w ramach zakresu „hematologia–hospitalizacja” i „onkologia i hematologia dziecięca – hospitalizacja”, Sprawozdanych w ramach „Podstawowych badań genetycznych w chorobach nowotworowych”, „Złożonych badań genetycznych w chorobach nowotworowych” i „zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych” w latach 2017–2022.....	31
<b>Wykres 21.</b>	Wartość refundacji świadczeń z zakresu hospitalizacji z rozpoznaniem głównym C91.1 w ramach zakresów „Hematologia–hospitalizacja” i „Onkologia i hematologia dziecięca – hospitalizacja” oraz wykonanych „Podstawowych badań genetycznych w chorobach nowotworowych”, „Złożonych badań genetycznych w chorobach nowotworowych”, „Zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych” w latach 2017–2022.....	31
<b>Wykres 22.</b>	Czas trwania hospitalizacji (w dniach) z rozpoznaniem głównym hospitalizacji C91.1 i wykonanymi „Podstawowymi badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych”, wg województw.....	32
<b>Wykres 23.</b>	Czas trwania hospitalizacji (w dniach) z rozpoznaniem głównym C91.1 i sprawozdanych w ramach chorób układu krwiotwórczego i odpornościowego, >10 dni, wg województw.....	32
<b>Wykres 24.</b>	Czas trwania hospitalizacji (w dniach) sprawozdanych z rozpoznaniem głównym hospitalizacji C91.1 w ramach: Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia, wg województw.....	33
<b>Wykres 25.</b>	Czas trwania hospitalizacji (w dniach) z rozpoznaniem głównym C91.1, w ramach: Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego <2 dni, wg województw.....	33
<b>Wykres 26.</b>	Czas trwania hospitalizacji (w dniach) z rozpoznaniem głównym C91.1 i wykonanymi „Zaawansowanymi badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych”, wg województw.....	34
<b>Wykres 27.</b>	Czas trwania hospitalizacji (w dniach) z rozpoznaniem głównym C91.1 i wykonanymi „Złożonymi badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych”, wg województw.....	34
<b>Wykres 28.</b>	Liczba świadczeniodawców, którzy sprawozdali co najmniej jedno świadczenie w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową”, w latach 2016–2022.....	35
<b>Wykres 29.</b>	Liczba pacjentów, którym udzielono co najmniej jednego świadczenia w ramach programów lekowych „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową” B.79, B.92 i B.103.....	36
<b>Wykres 30.</b>	Całkowita wartość refundacji świadczeń w ramach programów lekowych „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej” B.79, B.92 i B.103, w latach 2016–2022.....	38
<b>Wykres 31.</b>	Liczba świadczeniodawców, którzy sprawozdali co najmniej jedno świadczenie w ramach typu umowy 03/3: Leczenie szpitalne – chemioterapia, z rozpoznaniem głównym C91.1 lub rozpoznaniem współlistniejącym C91.1 przy rozpoznaniu głównym Z51, w latach 2016–2022.....	39



# Bibliografia

- Ahn IE, Brown JR. Selecting initial therapy in CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):323–328.
- Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Zhou K, Simkovic M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Ferrajoli A, Ganly PS, Weinkove R, Grosicki S, Mital A, Robak T, Osterborg A, Yimer HA, Salmi T, Wang MD, Fu L, Li J, Wu K, Cohen A, Shadman M. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):319–332. doi: 10.1056/NEJMoa2211582. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36511784.
- Barr PM, Owen C, Robak T, et al.: Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 6:3440–3450, 2022. DOI:10.1182/bloodadvances.2021006434
- Bhat SA, Gambriil J, Azali L, Chen ST, Rosen L, Palettas M, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. *Blood*. 2022 Nov 17;140(20):2142–5.
- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48(1): 198–206.
- Böttcher, S., Ritgen, M., Fischer, K., Stilgenbauer, S., Busch, R. M., Fingerle-Rowson, G., ... & Kneba, M. (2012). Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *Journal of clinical oncology*, 30(9), 980–988.
- Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):319–32.
- Brown, J. R., Robak, T., Ghia, P., Kahl, B. S., Walker, P., Janowski, W., ... & Tam, C. S. (2020). Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del(17p): follow-up results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) trial. *Blood*, 136, 11–12.
- Byrd J, Hillmen P, Ghia P, et al.: Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III Trial. *J Clin Oncol* 39:3441–3452, 2021. DOI:10.1200/JCO.21.01210.
- Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441–3452. doi: 10.1200/JCO.21.01210. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34310172; PMCID: PMC8547923.
- Byrd, J. C., Brown, J. R., O'Brien, S., Barrientos, J. C., Kay, N. E., Reddy, N. M., ... & Hillmen, P. (2014). Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 371(3), 213–223.
- Byrd, J. C., Furman, R. R., Coutre, S. E., Flinn, I. W., Burger, J. A., Blum, K. A., ... & O'Brien, S. (2013). Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 369(1), 32–42.
- Chatzikonstantinou T, Scarfò L, Karakatsoulis G, et al. Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY. *EClinicalMedicine*. 2023;65:102307.
- Cocco P, Agius R. The preventable burden of work-related ill-health. *Occup Med (Lond)*. 2018; 68: 327–331.
- Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, et al.: Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:1215–1228, 2018. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30414-5
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(1): 23–33, doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019, indexed in Pubmed: 33091559.
- Eichhorst BF, Fink AM, Bahlo J, et al.: First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 17:928–942, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30051-1
- Eichhorst, B., Robak, T., Montserrat, E., Ghia, P., Niemann, C. U., Kater, A. P., ... & Mey, U. (2021). Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 32(1), 23–33.
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2019; 380(23): 2225–2236, doi: 10.1056/NEJMoa1815281, indexed in Pubmed: 31166681.
- Frustaci AM, Del Poeta G, Visentin A, et al. Coexisting conditions and concomitant medications do not affect venetoclax management and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221127550.
- Godet S, Protin C, Dupuis J, Dartigeas C, Bastie JN, Herbaux C, et al. Outcome of chronic lymphocytic leukemia patients who switched from either ibrutinib or idelalisib to alternate kinase inhibitor: A retrospective study of the French innovative leukemia organization (FILO). *Am J Hematol*. 2018;93(2):E52–4.
- Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al.: First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. *Lancet* 376:1164–1174, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61381-5
- Hallek, M., Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., ... & Kipps, T. J. (2018). iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 131(25), 2745–2760.
- Hampel PJ, Rabe KG, Call TG, Ding W, Leis JF, Kenderian SS, et al. Combined ibrutinib and venetoclax for treatment of patients with ibrutinib-resistant or double-refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022 Oct;199(2):239–44.
- <https://www.annalsofoncology.org/cms/10.1016/j.annonc.2020.09.019/attachment/07f624c3-c798-4254-942f-e2481f398970/mmcl.pdf>
- <https://www.filo-leucemie.org/actualites/traitements/llc-les-recommandations-du-filo-2023/> (data dostępu 15.10.2023 r.)
- <https://www.leukemia-net.org/leukemias/cll/recommendations/> (data dostępu 15.10.2023 r.)
- <https://www.mll.com/en/update-the-onkopedia-recommendations-on-chronic-lymphocytic-leukemia-cll> (data dostępu 15.10.2023 r.)
- Hus, I., Giannopoulos, K., Jamrozik, K., Błoński, J., Wołowiec, D., Roliński, J., ... & Robak, T. (2021). Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group–CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Acta Haematologica Polonica*, 52(5), 455–482 –
- Hus I, Giannopoulos K, Jamrozik K et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists, and Polish Adult Leukemia Group–CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2023. *Acta Haematol Pol* 2023;54:342–371.
- Kater Arnon P, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin M-D, et al. Fixed-duration ibrutinib–venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evidence* (2022) 1(7):EVID0a2200006. doi: 10.1056/EVID0a2200006.
- Kay NE, Hampel PJ, Van Dyke DL, Parikh SA. CLL update 2022: A continuing evolution in care. *Blood Rev*. 2022;54:100930.
- Khoury JD, Solary E, Ablo O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 ;36:1703–1719.
- Kósa F, Nečasová T, Špaček M, et al. Secondary malignancies and survival of FCR-treated patients with chronic lymphocytic leukemia in Central Europe. *Cancer Med*. 2023;12:1961–1971.
- Lampson BL, Kasar SN, Matos TR, et al.: Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood* 128:195–203, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-03-707133.
- Mato AR, Woyach JA, Brown JR, Ghia P, Patel K, Eyre TA, et al. Efficacy of Pirtobrutinib in Covalent BTKInhibitor Pre-Treated Relapsed / Refractory CLL/SLL: Additional Patients and Extended Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):2316–20.
- Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 43–56, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5, indexed in Pubmed: 30522969.
- Niemann, C. U., Munir, T., Moreno, C., Owen, C., Follows, G. A., Benjamini, O., ... & Kater, A. P. (2023). Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 24(12), 1423–1433.
- Owen, C., Banerji, V., Johnson, N., Gerrie, A., Aw, A., Chen, C., & Robinson, S. (2023). Canadian evidence-based guideline for frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: 2022 update. *Leukemia Research*, 107016.
- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46(2): 219–234.
- Rekomendacje FILO z 2023 roku <https://www.filo-leucemie.org/upload/files/texte%20algorithmes%20mars%202023%20def.pdf>.
- Sampson JN, Wheeler WA, Yeager M. Analysis of heritability and shared heritability based on genome-wide association studies for thirteen cancer types. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107: djv279.
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(12): 1107–1120, doi: 10.1056/NEJMoa1713976, indexed in Pubmed: 29562156.
- Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA i wsp.: Długoterminowe wyniki leczenia ibrutinibem-rytuksymabem i chemoimmunoterapią w CLL: zaktualizowane wyniki badania E1912. *Krew*140:112–120, 2022. DOI:10.1182/blood.2021014960
- Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paietta EM, O'Brien S, Barrientos J, et al. Long-term outcomes for ibrutinib–rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022 Jul 14;140(2):112–20.
- Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paietta EM, O'Brien S, Barrientos J, Jelinek DF, Braggio E, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Little RF, Erba H, Stone RM, Litzow M, Tallman M, Kay NE. Long-term outcomes for ibrutinib–rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022 Jul 14;140(2):112–120. doi: 10.1182/blood.2021014960. PMID: 35427411; PMCID: PMC9283968.
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib–rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019; 381(5): 432–443, doi: 10.1056/NEJMoa1817073, indexed in Pubmed: 31365801.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10232): 1278–1291, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2, indexed in Pubmed: 32305093.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE–TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1171–5.

50. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka A, et al.: Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 123:3247–3254, 2014. DOI:10.1182/blood-2014-01-546150
51. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:1031–1043, 2022. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
52. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimkovič M, Shadman M, Österborg A, Laurenti L, Walker P, Opat S, Chan H, Ciepluch H, Greil R, Tani M, Trněný M, Brander DM, Flinn IW, Grosicki S, Verner E, Tedeschi A, Li J, Tian T, Zhou L, Marimpietri C, Paik JC, Cohen A, Huang J, Robak T, Hillmen P. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1031–1043. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5. Epub 2022 Jul 7. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2023 Mar;24(3):e106.
53. Tam CS, Siddiqi T, Allan JN, Kipps TJ, Kuss BJ, Opat S, et al. Ibrutinib (Ibr) plus venetoclax (Ven) for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/ small lymphocytic lymphoma (SLL): results from the MRD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. *Blood*. 2019;134:35. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-121424>.
54. Tedeschi A, Frustaci AM, Mauro FR, et al. Do age, fitness, and concomitant medications influence management and outcomes of patients with CLL treated with ibrutinib? *Blood Adv*. 2021 Dec 28;5(24):5490–5500.
55. Wierda WG, Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, et al. Ibrutinib (Ibr) plus venetoclax (Ven) for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): 1-year results from the MRD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. Wystąpienie nr #123. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition; Dec 5, 2020; Virtual.
56. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018; 379(26): 2517–2528, doi: 10.1056/NEJMoa1812836, indexed in Pubmed: 30501481.
57. Xu, W., Yang, S., Zhou, K., Pan, L., Li, Z., Zhou, J., ... & Li, J. (2020). Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study. *Journal of hematology & oncology*, 13, 1–12.

## Załącznik nr 1

### Poziom dowodów i stopnie zaleceń wg ESMO<sup>89</sup>

TABELA 14. POZIOM DOWODU WG ESMO

Poziom dowodu	Uzasadnienie
I	Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych badań bez heterogeniczności
II	Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliz takich badań lub badań z wykazaną niejednorodnością
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu case-control
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

TABELA 15. STOPIEŃ REKOMENDACJI WG ESMO

Stopień rekomendacji	Uzasadnienie
A	Mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane
C	Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie zalecane
D	Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane
E	Silne dowody na nieskuteczność lub niekorzystne wyniki, nigdy nie zalecane

TABELA 16. KATEGORIE REKOMENDACJI WG CANADIAN CLINICIAN CONSENSUS GUIDELINES

<b>Kategoria 1</b>	W oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus, że interwencja jest odpowiednia.
<b>Kategoria 2A</b>	W oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus, że interwencja jest odpowiednia
<b>Kategoria 2B</b>	W oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje zgoda co do tego, że interwencja jest odpowiednia.
<b>Kategoria 3</b>	Opierając się na dowolnym poziomie dowodów, istnieje poważna różnica zdań co do tego, czy interwencja jest odpowiednia.

<sup>89</sup> <https://www.annalsofoncology.org/cms/10.1016/j.jannonc.2020.09.019/attachment/07f624c3-c798-4254-942f-e2481f398970/mmc1.pdf>

**Wydawnictwo Uczelni Łazarskiego**  
ul. Świeradowska 43, 02-662 Warszawa, Polska

**ISBN 978-83-60694-52-7**