
ZNACZENIE DOBORU PUNKTÓW KOŃCOWYCH W BADANIACH KLINICZNYCH

KRAKÓW 2022
WERSJA 4.0



Autorzy

Mariusz Kordecki
Joanna Łapa
Monika Borowiack
Agnieszka Tataruch
Natalia Dzięgiel
Piotr Guzy

Wersja 4.0 raportu po recenzjach

Prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak
Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos
Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
Prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
Prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak

Projekt powstał przy wsparciu następujących podmiotów

abbvie

AMGEN®

 Angelini
Pharma

 Bristol Myers Squibb

 GILEAD
Creating Possible

Janssen 

MERCK

 MSD

 NOVARTIS

 Pfizer

 Pierre Fabre

 Roche

 Takeda

Autorzy

Anna Kordecka
Ewa Walkiewicz-Żarek
Magdalena Łazowska
Joanna Łapa
Katarzyna Maciejewska
Mariusz Kielar
Elżbieta Sołtysiak
Mariusz Kordecki

Anna Kordecka
Ewa Walkiewicz-Żarek
Joanna Łapa
Magdalena Łazowska
Katarzyna Maciejewska
Mariusz Kielar
Katarzyna Kłaś
Katarzyna Nowak
Ewelina Sadowska
Mariusz Kordecki

Mariusz Kordecki
Joanna Łapa
Monika Borowiack
Piotr Guzy

Mariusz Kordecki
Joanna Łapa
Monika Borowiack
Agnieszka Tataruch
Natalia Dzięgiel
Piotr Guzy

Aktualizacja raportu 2022

Dokument stanowi aktualizację raportu przygotowanego przez HTA Registry oraz HTA Audit w 2017 roku.

Wersja 4.0 raportu została uzupełniona o analizę znaczenia surogatowych punktów końcowych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka. Ponadto zaktualizowane zostały rozdziały dotyczące praktyki rejestracyjnej EMA, praktyki refundacyjnej oraz wskazań: rak piersi, rak gruczołu krokowego, przewlekła białaczka limfocytowa, ostra białaczka limfoblastyczna oraz chłoniak rozlany z dużych komórek B.

2017 rok

wersja 1.0

2019 rok

wersja 2.0

2020 rok

wersja 3.0

2022 rok

wersja 4.0

Harmonogram zmian znajduje się w Aneksie

A background image of laboratory glassware, including a large beaker on the left, a graduated cylinder in the center, and a round-bottom flask on the right. The glassware is partially obscured by a dark blue diagonal overlay. The glassware has various markings and labels, including '1000', '200', 'APPROX', '10/13', 'EXELC', 'Dermag', 'IN 25', '20°C B', '00CM', 'N 20°C', 'BS.1792', and 'D'.

WSTĘP

GRUDZIEŃ 2022

Celem opracowania jest określenie znaczenia istotnych klinicznie i surogatowych punktów końcowych w ocenie efektywności klinicznej technologii lekowych, ze szczególnym uwzględnieniem wybranych wskazań onkologicznych.

Choroby nowotworowe od lat stanowią w Polsce drugą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczynę zgonów, przy czym przewiduje się, że ogólna liczba zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe będzie systematycznie rosła, stając się w niedalekiej przyszłości pierwszą przyczyną zgonów przed 65. rokiem życia. Wzrost liczby zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce wynika zarówno ze starzenia się ludności, jak i z częstego narażenia populacji na czynniki rakotwórcze, związane przede wszystkim ze stylem życia. W ciągu ostatnich trzech dekad liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce wzrosła ponad dwukrotnie, osiągając w 2013 roku poziom ponad 156,4 tys, podczas gdy w 2019 roku wyniosła już ponad 171,2 tys.

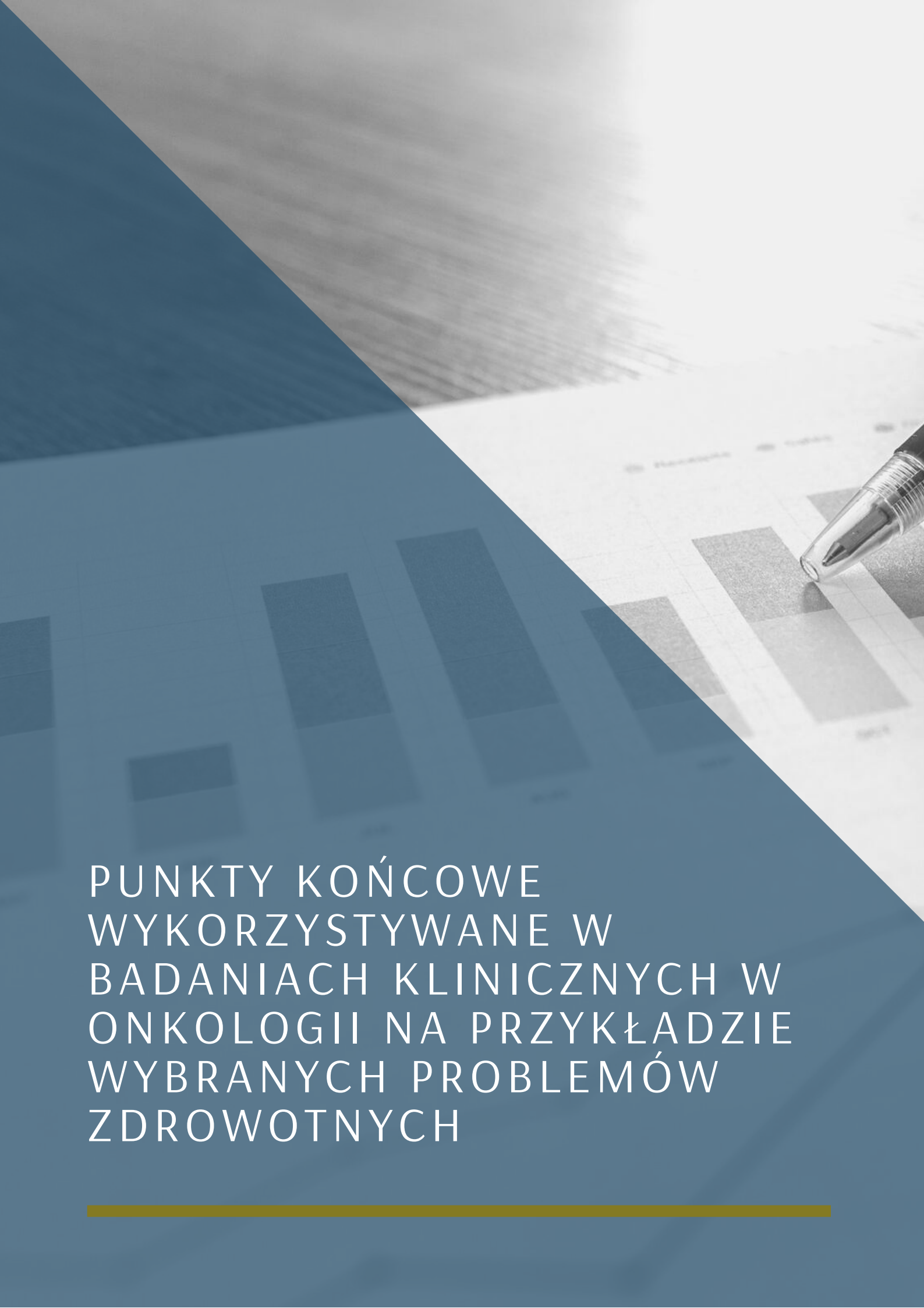
Decyzja o dopuszczeniu do obrotu oraz refundacji nowych terapii podejmowana jest na podstawie wyników skuteczności uzyskanych w badaniach klinicznych mierzonych przy pomocy predefiniowanych punktów końcowych. Od wielu lat wskaźnik przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) uważany jest za "złoty standard" i najważniejszy pod względem klinicznym punkt końcowy.

Zasadność oceny OS, jako głównego punktu końcowego, stała się przedmiotem dyskusji, w szczególności w przypadku terapii przeznaczonych do wykorzystania w 1. linii leczenia oraz ocenianych w badaniach typu cross-over. W celu uruchomienia procedury przyspieszonej rejestracji, pojawiła się konieczność oceny skuteczności terapii z wykorzystaniem wskaźników określających czas do zdarzenia (ang. time-to-event).

Analiza praktyki rejestracyjnej wskazuje, że w ostatnich latach coraz częściej podejmuje się decyzje o dopuszczeniu do obrotu nowych (przede wszystkim ukierunkowanych molekularnie) leków na podstawie badań klinicznych niewykazujących znamiennych korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Powszechnie wykorzystywane są wskaźniki zorientowane na nowotwór (opisujące postęp choroby, odpowiedź na leczenie).

Połączenie klinicznie istotnych oraz surogatowych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia zapewnia badaczom oraz oceniającym narzędzia pozwalające na scharakteryzowanie profilu nowej terapii.

-
1. Potrykowska A. et al., Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski, Warszawa 2014, online: https://bip.stat.gov.pl/files/gfx/bip/pl/defaultstronaopisowa/805/1/1/zachorowalnos_na_nowotwory.pdf
http://bip.stat.gov.pl/files/gfx/bip/pl/defaultstronaopisowa/461/1/1/zachorowalnos_na_nowotwory.pdf
 2. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów, online: <http://onkologia.org.pl/nowodwory-zlosliwe-ogolem-2/>
 3. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów, online: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok
 4. Liberti L., Observations on Three Endpoint Properties and Their Relationship to Regulatory Outcomes of European Oncology Marketing Applications, *The Oncologist* 2015; 20:683–691.



PUNKTY KOŃCOWE
WYKORZYSTYWANE W
BADANIACH KLINICZNYCH W
ONKOLOGII NA PRZYKŁADZIE
WYBRANYCH PROBLEMÓW
ZDROWOTNYCH



*PRZEWLEKŁA
BIAŁACZKA
SZPIKOWA*

WSKAZANIA HEMATOONKOLOGICZNE

2017

5.2.1. Przewlekła białaczka szpikowa

Charakterystyka choroby

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, ang. *chronic myelogenous leukemia*) jest klonalną chorobą krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku, należąca według aktualnej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2008 roku do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, ang. *myeloproliferative neoplasms*).

Długotrwała ekspozycja komórek krwiotwórczych na patologicznie wysoką, komórkową aktywność kinazy BCR-ABL1 prowadzi do zmiany ich właściwości biologicznych. Klinikną manifestacją tych zmian jest progresja choroby z fazy przewlekłej (CP, ang. *chronic phase*), do fazy akceleracji (AP, ang. *accelerated phase*) i/lub kryzy blastycznej (BP, ang. *blastic phase*). Akceleracja i przełom blastyczny CML charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych, opornością na leczenie i złym rokowaniem.

Roczna zapadalność na CML wynosi około 1/100 000 osób z populacji ogólnej. CML stanowi 15–25% wszystkich białaczek u osób dorosłych oraz mniej niż 5% białaczek u dzieci. Chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Średni wiek w chwili rozpoznania choroby to około 60 lat, a u mniej niż 10% chorych CML występuje przed 20. rokiem życia.

Charakterystyka punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych we wskazaniu CML

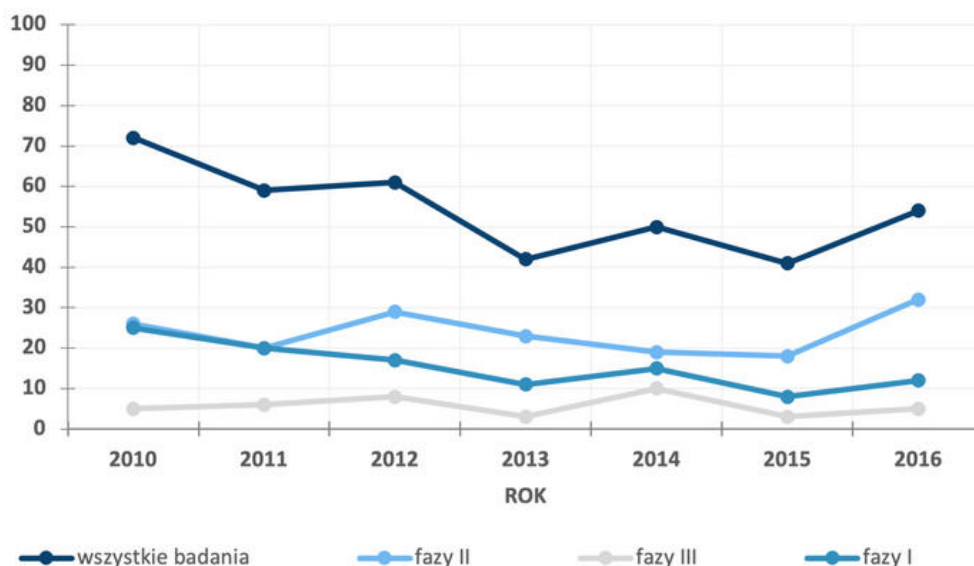
W celu określenia charakterystyki punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych [27] we wskazaniu CML dokonano analizy badań zarejestrowanych na clinicaltrials.gov od 2010 roku.

Odnaleziono 407 badań klinicznych prowadzonych w ww. wskazaniu (stan na wrzesień 2017), z czego badania pierwszej fazy stanowiły 27%, II fazy – 44%, a III fazy – 10%.

Wykres 55 przedstawia liczbę badań prowadzonych w kolejnych latach wraz z uwzględnieniem poszczególnych faz badań.

Na Wykresie 56. przedstawiono analizę odsetków badań klinicznych prowadzonych we wskazaniu CML raportujących punkty końcowe: OS oraz QoL (analiza z uwzględnieniem podziału na fazy badań).

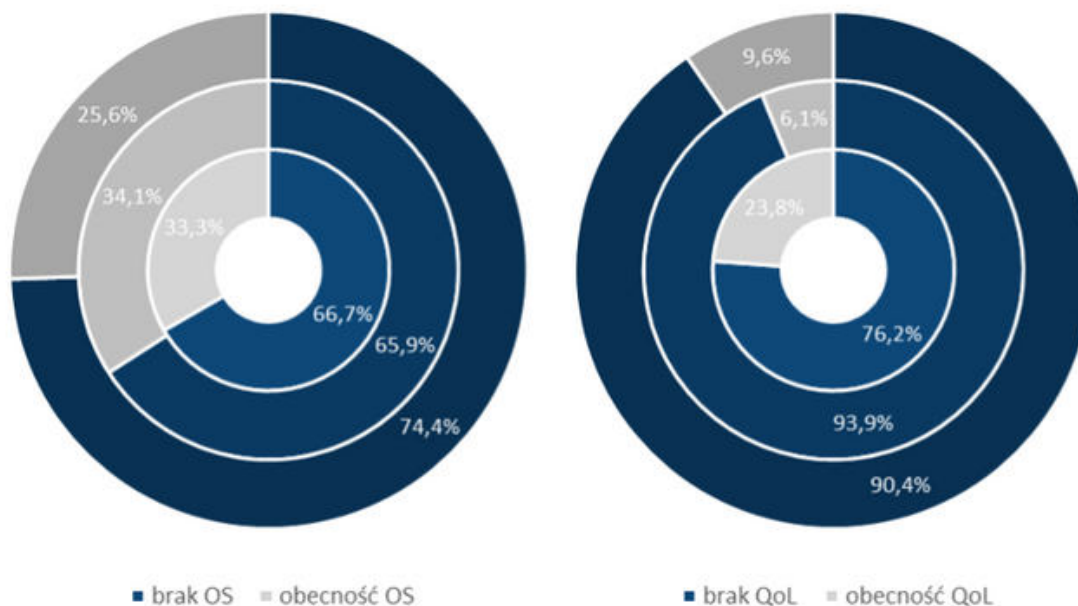
Ocena przeżycia całkowitego prowadzona była w 104 badaniach, co stanowiło 25% wszystkich badań. QoL raportowano jedynie w ok. 10% wszystkich badań.



Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 55. PRZEDSTAWIA LICZBĘ BADAŃ PROWADZONYCH W KOLEJNYCH LATACH WRAZ Z UWZGLĘDNIENIEM POSZCZEGÓLNYCH FAZ BADAŃ.

[27] Baza clinicaltrials.gov nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.



Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 56. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W CML RAPORTUJĄCYCH OS ORAZ QoL; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY

Przeprowadzono również analizę w zakresie wykorzystania innych punktów końcowych w wyszukanych badaniach klinicznych. Określono odsetek badań, w ramach których raportowano poszczególne punkty końcowe w odniesieniu do wszystkich badań klinicznych w CML oraz rozkład procentowy badań klinicznych raportujących poszczególne punkty końcowe przy jednoczesnym braku raportowania przeżycia całkowitego. (Wykres 57) Analiza została zawężona do najczęściej raportowanych punktów końcowych: OS, QoL, PFS, DFS, EFS, CR, DOR, CHR, cCyR, MCyR, MMR, CMR.

Najczęściej raportowanym punktem końcowym jest OS (średnio 25%). Warto przy tym zaznaczyć, że w większości analizowanych w dokumencie badań uruchomionych po 2010 roku medianą OS nie została osiągnięta/ MMR analizowano średnio w 17,6% badań. 4 parametry (EFS, DFS, PFS i cCyR) badano z podobną częstotliwością – ok. 14%.

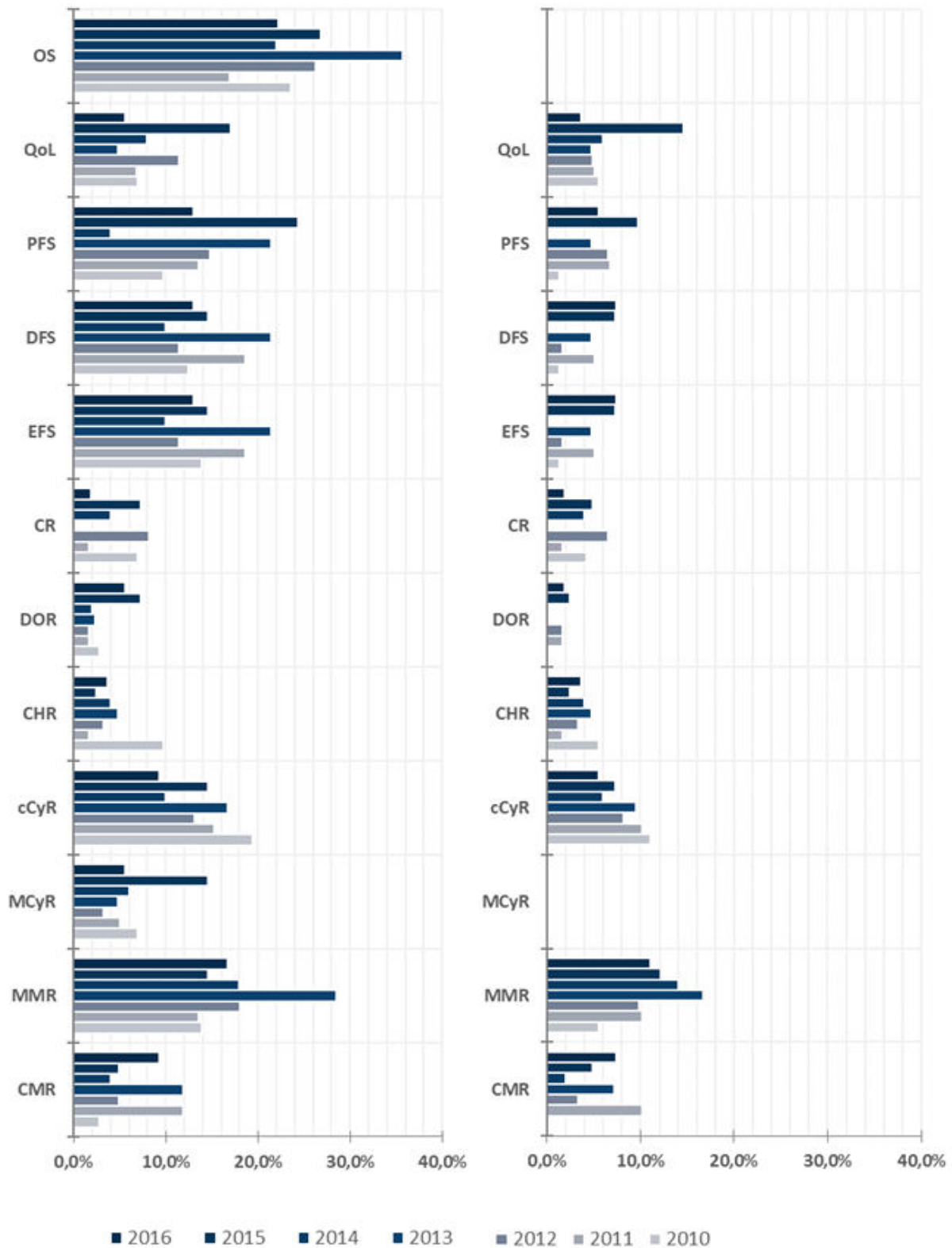
Wśród parametrów, które stosowane są we wskazaniu CML przy jednoczesnym braku OS, najczęściej raportuje się MMR (średnio 11,4%). Pozostałe analizowane parametry raportowane są rzadziej niż w 10% prowadzonych badań.

Wykres 58 przedstawia procentowy rozkład badań raportujących poszczególne punkty końcowe przy jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia całkowitego.

Z uwagi na charakter choroby, dokonano analizy wykorzystywania poszczególnych punktów końcowych z uwzględnieniem populacji z obecnością chromosomu Philadelphia (Wykres 59). Do analizy włączono następujące punkty końcowe: OS, QoL, PFS, DFS, EFS, CR, CMR, MMR, MCyR, cCyR oraz CHR.

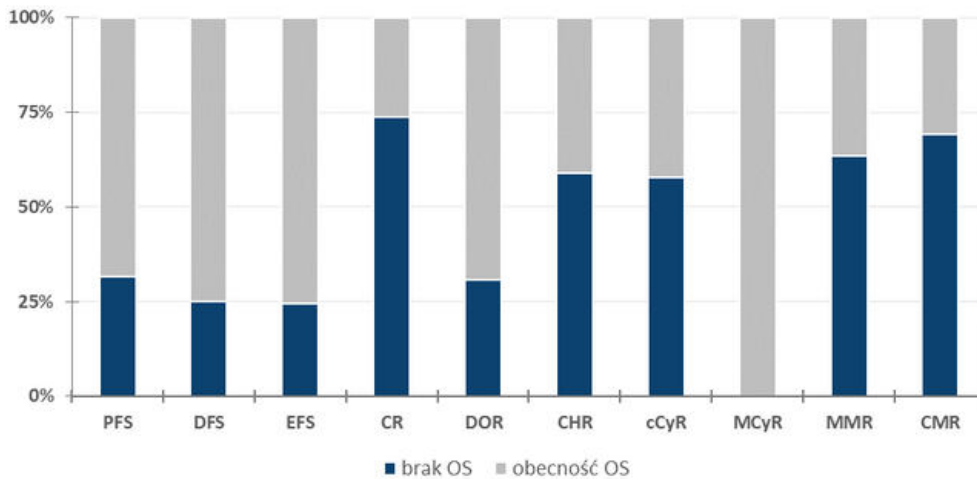
Począwszy od 2010 roku odnaleziono 62 badania kliniczne prowadzone we wskazaniu CML Ph+.

W analizowanych populacjach najczęściej raportowanym punktem końcowym jest parametr MMR. Analizowany jest odpowiednio w: 40% (n=25) w populacji Ph+. Potwierdzona pełna odpowiedź cytogenetyczna (cCyR) raportowana jest w 30% (n=19) badań. Ponad dwudziestoprocentowe wskaźniki wykorzystania odnotowano ponadto w odniesieniu do PFS (29%) oraz OS (24%).



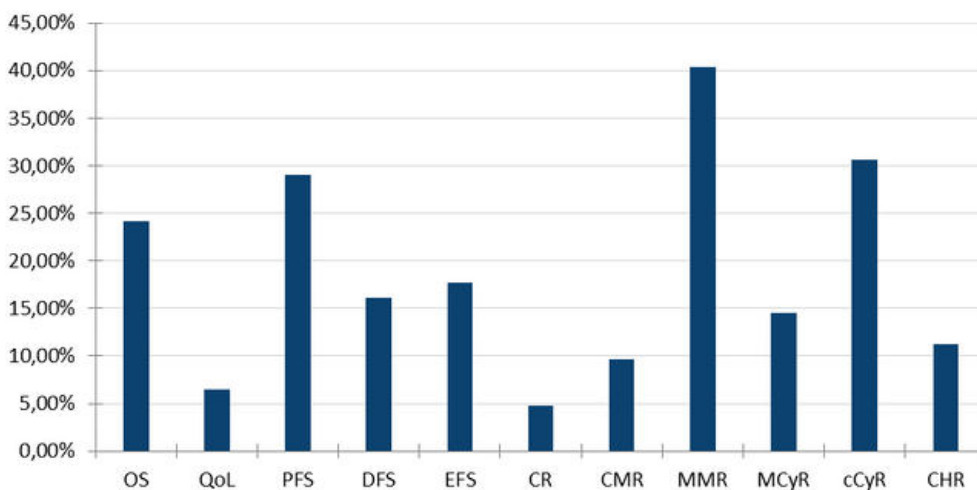
Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 57. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH WE WSKAZANIU CML: A) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE, B) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS



Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 58. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU CML.



Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 59. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE WE WSKAZANIU PH+ CML.

Leczenie CML

Wytyczne ESMO 2017 wskazują, że u chorych z CML należy zastosować w 1. linii leczenia leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitor), tj.: imatynib, dazatynib, nilotynib. Dla wymienionych opcji terapeutycznych przeżycie całkowite po 5 latach wynosi 85-95%. Inna strategia leczenia 1. linii obejmuje stosowanie wysokich dawek imatynibu w skojarzeniu z dodatkowym leczeniem, np. IFN α . W ramach 2. linii leczenia zaleca się:

- imatynib, nilotynib, dazatynib lub bosutynib w przypadku nietolerancji TKI stosowanego w ramach 1. linii leczenia;
- nilotynib, dazatynib, bozutynib lub ponatynib w przypadku niepowodzenia imatynibu stosowanego w ramach 1. linii leczenia.

W ramach 3. linii leczenia, po niepowodzeniu i/lub nietolerancji TKI stosowanego w 2. linii zaleca się którykolwiek z wcześniej nie stosowanych TKI.

U pacjentów z obecnością mutacji T315I zaleca się stosowanie ponatynibu, niezależnie od linii leczenia.

W Tabeli 119 zestawiono leki stosowane we wskazanii CML z wyróżnieniem metodyki badań (także rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych. Zaznaczono również zalecenia ESMO 2017 w zakresie postępowania terapeutycznego w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Ponadto zestawiono informacje dotyczące statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

TABELA 119. CHARAKTERYSTYKA, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU CML

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
IMATYNYB(GLI VEC)	Novartis	dorośli i dzieci z nowo rozpoznaną Ph+ CML, którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu	dorośli i dzieci Ph+ CML w CP, w CP po niepowodzeniu leczeniem interferonem-alfa lub w AP lub w przebiegu BP	inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej	RCTIMA vs INF + Ara-C	<u>czas przeżycia bez objawów postępu choroby</u> , <u>MCyR</u> , <u>odpowiedź hematologiczna</u> , <u>MR</u> , <u>czas do wystąpienia AP lub BP</u> , <u>OS</u>	11.2001	10.2010	+	Nie dotyczy	+
		dorośli i dzieci Ph+ CML w CP po niepowodzeniu leczeniem interferonem-alfa lub AP lub w przebiegu BP			wieloośrodkowe, otwarte badania, II fazy, bez grupy kontrolnejIMA	CP, po niepowodzeniu leczenia interferonem: MCyR, CHR wskaźnik odpowiedzi hematologicznej, określany jako: CHR, NEL lub powrót do CP CML.					
DAZATYNYB(S PRYCEL)	BMS	nowo rozpoznana CML z Ph+ w CP		inhibitor kinazy proteinowej	wieloośrodkowe otwarte, randomizowane, porównawcze badanie III fazyDAS vs IMA	cCCyR, czas trwania cCCyR, czas do wystąpienia cCCyR, MMR, czas do wystąpienia MMR,PFS, OS, odsetek chorych z CCyR i z CMR	11.2006	06.2006	+	-09.2012	-09.2012
					CML CP - Oporność lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie imatynibem: otwarte, randomizowane, nie porównawcze wieloośrodkoweDAS vs IMA	MCyR, CHR, CCyR, PFS, % MMR					
		CML w CP, AP lub w BP w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie metasulfonianem IMA	nowo rozpoznana Ph+ CML w CP Ph+ CML w CP, AP lub BP z opornością lub nietolerancją na wcześniejszą terapię zawierającą IMA		oporność lub nietolerancję na IMA: wieloośrodkowe,otwarte badanie, jednoramiennedAS	MCyR, CHR, CCyR, PFS					
					AP, mieloblastyczna postać BP, limfoblastyczna postać przelomu blastycznego: wieloośrodkowe, otwarte badania, jednoramiennedAS	MaHR, CHR, NEL, CyR, CCyR, PFS					
		ALL z Ph+ oraz z limfoblastyczną postacią PB CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii			CML CP:RCT, otwarte badanieDAS 1/dobę vs DAS 2/dobę	MCyR, MCyR podzielony przez dawkę dobową, CHR, CCyR, PFS, OS					
					faza zaawansowana CML i ALL Ph+:RCTDAS 1/dobę vs DAS 2/dobę	MaHR, MCyR					
NILOTYNYB(TA SIGNA)	Novartis	dorośli z nowo rozpoznaną CML Ph+ w CP	dorośli z nowo rozpoznaną CML Ph+ CP dorośli z nowo rozpoznaną CML Ph+ CP i AP	inhibitor aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL	otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazyNIL (300mg) vs NIL (400mg) vs IMA Otwarte badanie, jednoramiennedNIL	MMR, CCyR, CMH, progresja do AP lub MMR	11.2007	10.2017	+	+09.2012	+09.2012

TABELA 119. CHARAKTERYSTYKA, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU CML C.D.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
PONATYNIB (ICLUSIG)	ARIAD Pharmaceuticals	dorośli w CP, AP lub BP CML z opornością lub nietolerancją leczenia DAS lub NIL dla których leczenie IMA nie jest wskazane ze wzgl. Klinicznych lub u pacjentów z mutacją T315I	dorośli w CP, AP, lub BP CML, u których podawanie innej kinazy tyrozynowej jest niewskazane dorośli z T315I+ CML (CP, AP, BP)	inhibitor pan BCR-ABL	Międzynarodowe, wielośrodkowe badanie otwarte, jednoramienne PON	CP: MCyR (CCyR iPCyR), CHR, MMRAP, BP: MaHR zdefiniowana jako CHR lub NEL, MCyR, MMR Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności: potwierdzoną MCyR, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, okres przeżycia bez progresji choroby i OS. Analizy post hoc: o zależność między MCyR i MMR w krótkim okresie a wynikami PFS i OS w długim okresie, utrzymaniem odpowiedzi (MCyR i MMR) po zmniejszeniu dawki oraz wynikami PFS i OS według statusu zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic	07.2013	12.2012	+	+08.2016	+*0 ε.20 :16
BOSUTYNIB (BOSULIF)	Pfizer	dorośli Ph+ CML w CP, AP i BP, którzy wcześniej leczeni byli jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej i w przypadku IMA, NIL i DAS nie są właściwymi produktami leczniczymi Warunkowe dopuszczenie do obrotu	dorośli z CP, AP, BP Ph+ CML z opornością lub nietolerancją na poprzednie terapie	Inhibitor kinazy BCR-ABL	jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe badanie fazy I/II BOS	MCyR, Skumulowana częstość występowania MCyR, czas do wystąpienia i czas trwania MCyR, czas do wystąpienia i czas trwania CHR, OHR, CMR, MMR, CCyR, PCyR	03.2013	09.2012	+	-03.2017	-03.2017

*-refundacja w ramach programu lekowego B.14 Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, ** rekomendacja warunkowa

Ph – chromosom Philadelphia, IMA – imatynib, INF - interferon alfa, Ara-C – cytarabine, DAS – dasatynib, NIL – nilotynib, PON – ponatynib, BOS - bosutynib

CP – faza przewlekła, AP – faza akceleracyjna, BP – faza przelomu blastycznego

CHR – całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. Complete Haematological Response), MCyR – większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. Major Cytogenetic Response), MaHR – duża odpowiedź hematologiczna (ang. major hematological response), NEL – brak objawów białaczki (ang. no evidence of leukemia), MMR – większa odpowiedź molekularna, CMR – całkowita odpowiedź molekularna (ang. complete molecular response), OHR – skumulowana ogólna odpowiedź hematologiczna (ang. overall haematologic response), PCyR – częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. Partial Cytogenetic Response), cCCyR – potwierdzona pełna odpowiedź cytogenetyczna (ang. Confirmed Complete Cytogenetic Response), MR – odpowiedź molekularna

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych w CML

U pacjentów z CML ocena odpowiedzi na leczenie składa się z:

- odpowiedzi hematologicznej,
- odpowiedzi cytogenetycznej,
- odpowiedzi molekularnej.

Kryteria rozpoznania całkowitej i częściowej odpowiedzi hematologicznej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową przedstawiono w Tabeli 120, kryteria rozpoznania poszczególnych rodzajów odpowiedzi cytogenetycznej – w Tabeli 121, natomiast kryteria rozpoznania odpowiedzi molekularnej – w Tabeli 122.

TABELA 120. KRYTERIA ROZPOZNANIA CAŁKOWITEJ I CZĘŚCIOWEJ ODPOWIEDZI HEMATOLOGICZNEJ U CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ

Odpowiedź	Kryteria
CAŁKOWITA HEMATOLOGICZNA (CHR)	Całkowita normalizacja morfologii krwi, liczba krwinek białych < 10 g/l, liczba płytek < 450 g/l, nieobecność niedojrzałych komórek w rozmazie krwi obwodowej, prawidłowa wielkość śledziony
CZĘŚCIOWA HEMATOLOGICZNA (PHR)	Podobnie jak w całkowitej odpowiedzi hematologicznej, ale obecne niedojrzałe komórki w rozmazie krwi, liczba płytek < 50% wartości przed leczeniem (jednak nadal > 450 g/l), splenomegalia obecna, ale stopień powiększenia śledziony < 50% wartości przed leczeniem

CHR (ang. complete hematologic response) – całkowita odpowiedź hematologiczna

PHR (ang. partial hematologic response) – częściowa odpowiedź hematologiczna

Opracowanie własne na podstawie Lewandowski 2013

TABELA 121. KRYTERIA ROZPOZNANIA POSZCZEGÓLNYCH RODZAJÓW ODPOWIEDZI CYTOGENETYCZNEJ U CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ

Jakość odpowiedzi cytogenetycznej	Przyjęty skrót	Definicja
CAŁKOWITA	CCyR	Nieobecność metafaz Ph+ (0%)
WIĘKSZA*	MCyR	0–35% metafaz Ph+
MNIEJSZA	mCyR	36–65% metafaz Ph+
MINIMALNA	minCyR	66–95% metafaz Ph+
BRAK ODPOWIEDZI	noCy	> 95% metafaz Ph+

*Odpowiedź cytogenetyczna większa (MCyR) obejmuje odpowiedź cytogenetyczną całkowitą (0% metafaz Ph+) oraz odpowiedź cytogenetyczną częściową (PCyR) z liczbą metafaz Ph+ od 1% do 35%

Opracowanie własne na podstawie Lewandowski 2013

TABELA 122. KRYTERIA ROZPOZNANIA POSZCZEGÓLNYCH RODZAJÓW ODPOWIEDZI MOLEKULARNEJ U CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ

Czas	Odpowiedź optymalna	Odpowiedź ostrzegawcza	Niepowodzenie
WYJŚCIOWO	Nd	Wysokie ryzyko CCA/Ph+ (major route*)	Nd
3. MIESIĄC	BCR-ABL1 ≤ 10% i/lub Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL1 > 10% i/lub Ph+ 36–95%	Bez CHR i/lub Ph+ > 95%
6. MIESIĄC	BCR-ABL1 < 1% i/lub Ph+ 0%	BCR-ABL1 1–10% i/lub Ph+ 1–35%	BCR-ABL1 > 10% i/lub Ph+ > 35%
12. MIESIĄC	BCR-ABL1 ≤ 0,1%	BCR-ABL1 między 0,1% a 1%	BCR-ABL1 > 1% i/lub Ph+ > 0%
I NASTĘPNIE	BCR-ABL1 ≤ 0,1%	CCA/Ph- (-7 lub 7q-)	Utrata CHR Utrata CCyR Potwierdzona utrata MMR Mutacje CCA/Ph+

nd- nie dotyczy

*major route – aberracja wg częstości występowania) o typie: +8; +der(22)t(9;22)(q34;q11); +8,i(17)(q10); ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11); +8, i(17)(q10), +der(22)t(9;22)(q34;q11); +8,+8, i(17)(q10), +19,+der(22)t(9;22)(q34;q11); i dic der(22)(q11)t(9;22)(q34;q11); -14, i(17)(q10), -18; inne rzadko występujące zaburzenia +3, +8, +13, +14, +18, +19, +21, der(22)t(9;22)(q34;q11)

MMR- większa odpowiedź molekularna (ang. *major molecular response*) CCyR- całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. *complete cytogenetic response*), CHR- całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. *complete hematologic response*)

Opracowanie własne na podstawie Lewandowski 2013

Obecnym celem leczenia przewlekłej białaczki szpikowej jest maksymalna redukcja liczby komórek białaczkowych z genem BCR-ABL i umożliwienie jak największej liczbie chorych osiągnięcia długotrwałej, głębokiej odpowiedzi molekularnej [28] stwarzającej szansę uzyskania i utrzymania długotrwałego przeżycia wolnego od terapii.

Nieemożność uzyskania odpowiedzi terapeutycznej u chorych leczonych w 1. linii za pomocą wymienionych leków określa się mianem oporności pierwotnej. Oporność na TKI może się także pojawić u chorych, u których po podaniu tych leków uzyskano określoną odpowiedź na leczenie, na przykład hematologiczną, cytogenetyczną lub molekularną, a następnie ją utraciono (oporność wtórna). Przyczyną wystąpienia oporności na TKI mogą być defekty molekularne w obrębie domeny kinazowej BCR-ABL1 utrudniające wytworzenie wiązań(-nia) z cząsteczką leku lub prowadzące do utrwalenia aktywnej konformacji kinazy. Przełamanie oporności na imatynib stało się możliwe dzięki opracowaniu leków II generacji lepiej strukturalnie dopasowanych do budowy kinazy lub o odmiennym mechanizmie działania. Zarówno nilotynib, jak i dasatynib hamują zależną od ATP fosforylację większości z mutantów BCR-ABL1, z wyjątkiem T315I. Mutacja ta dotyczy regionu bezpośrednio odpowiedzialnego za wiązanie IMA, a podstawienie treoniny w pozycji 315. izoleucyną uniemożliwia powstanie stabilizującego wiązania wodorowego z grupą aminową inhibitora. Jednym z bardziej obiecujących leków w terapii pacjentów z mutacją T315I jest TKI III generacji – ponatynib.

Stopień i czas odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej, jako zmienne zależne od czasu, stanowią bardzo ważne informacje prognostyczne. Dodatkowo podczas definiowania grup wysokiego ryzyka należy rozważyć inne wyniki prognostyczne, takie jak wiek, wielkość śledziony oraz pełną morfologię krwi (FBC, ang. *full blood count*). Wskaźnik Sokala i Hasforda uważa się za zwalidowany czynnik predykcyjny odpowiedzi u nowo zdiagnozowanych chorych.

Obecnie w celu przewidzenia CCyR najczęściej wykorzystuje się skalę EUTOS opracowaną na podstawie danych z rejestru ELN/EUTOS dotyczących pacjentów z CML leczonych imatynibem lub schematami zawierającym imatynib, włączonymi w ciągu 6 miesięcy od rozpoznania. Na podstawie rejestr stwierdzono, że najbardziej istotnymi czynnikami wskazującymi na niskie lub wysokie ryzyko pacjentów ma: odsetek bazofilów oraz wielkość śledziony. Pacjentów kwalifikowani byli do odpowiedniej grupy ryzyka na podstawie wzoru: EUTOS score= 7 x %bazofilów + 4 x wielkość śledziony (cm pod łukiem żebrowym lewym), co odpowiednio przekładało się na kategorie: > 87 wysokie ryzyko, < 87 niskie ryzyko. Co istotne, skala EUTOS opiera

[28] Głęboka odpowiedź molekularna, zgodnie z wytycznymi PTOK 2013, definiowana jest jako redukcja liczby kopii transkryptu BCR-ABL1 >4 log w skali IS (ang. *International Score*).

się na powszechnie ocenianych parametrach.

Wytyczne ESMO z 2017 roku klasyfikują odpowiedź na standardową terapię 1. linii w trzech kategoriach (Tabela 123). Odpowiedź optymalna stanowi wskazanie do kontynuacji leczenia, odpowiedź ostrzegawcza (inaczej odpowiedź suboptymalna) – do uważnego monitorowania pacjenta, natomiast niepowodzenie – do zmiany leczenia.

TABELA 123. DEFINICJA ODPOWIEDZI NA TKI

Czas	Niepowodzenie	Odpowiedź ostrzegawcza	Odpowiedź optymalna
3 MIESIĄCE	Brak CHR Ph >95%	Ph 36%-95% BCR-ABL	Ph35% BCR-ABL <10%
6 MIESIĄCE	Ph >35% BCR-ABL >10%	Ph 1%-65% BCR-ABL 1%-10%	Ph 0% BCR-ABL <1%
12 MIESIĄCE	Ph ≥1% BCR-ABL >1%	BCR-ABL 0,1%-1%	BCR-ABL <0,1%
>18 MIESIĄCE	-	BCR-ABL 0,1%-1%	BCR-ABL <0,01%*
NIEZALEŻNIE OD CZASU	Nawrót, utrata MMR	-	-

*U pacjentów uzyskujących remisję wolną od leczenia, Ph – chromosom Philadelphia, MMR – większa odpowiedź molekularna (ang. major molecular response)

Opracowanie własne na podstawie ESMO 2017

Monitorowanie odpowiedzi terapeutycznej i poziomu choroby resztkowej jest niezbędne i należy stosować się do poniższych zaleceń:

1. W ciągu pierwszych 3 miesięcy monitorowanie stanu klinicznego, parametrów biochemicznych i hematologicznych - co 2 dwa tygodnie;
2. Od 3. miesiąca:
 - a. ocenę cytogenetyczną należy przeprowadzać co najmniej raz na 6 miesięcy aż do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej,
 - b. ocenę RT-Q-PCR należy przeprowadzać co 3 miesiące aż do uzyskania większej odpowiedzi molekularnej;
3. Po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i większej odpowiedzi molekularnej:
 - a. ocena cytogenetyczna co 12 miesięcy,
 - b. ocena RT-Q-PCR co 6 miesięcy.

W przypadku jednak gdy występuje szybsza odpowiedź na nowy lek zaleca się monitorowanie w krótszych odstępach czasu.

Badanie na obecność mutacji BCR-ABL przeprowadza się w przypadku niepowodzenia lub odpowiedzi suboptymalnej.

W niektórych przypadkach (takich jak: niepowodzenie, odpowiedź suboptymalna, toksyczność prowadząca do zmniejszenia dawki, zdarzenia niepożądane) niezbędny może być pomiar stężenia leku we krwi.

Częstsza ocena stanu pacjenta może być wskazana w populacji wysokiego ryzyka.

W Tabeli 124 przedstawiono rekomendowane punkty końcowe w fazie przewlekłej (CP) CML, zgodnie z wytycznymi EMA z 2015 roku.

TABELA 124. REKOMENDOWANE PUNKTY KOŃCOWE W FAZIE PRZEWLEKŁEJ (CP) CML

	Faza przewlekła (CP)
PIERWSZORZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	W przypadku badań typu superiority względem dopuszczony do obrotu komparator rekomendowanym pierwszorzędownym punktem końcowym jest MMR w 18. miesiącu . W przypadku badań typu non-inferiority dłuższy okres follow-up może być konieczny dla oceny pierwszorzędownego punktu końcowego. Zaleca się również ocenę MCyR po co najmniej 2 latach .
DRUGORZĘDOWE PUNKTY KOŃCOWE	Rekomendowane drugorzędowe punkty końcowe to: CCyR w 12. miesiącu, PFS i OS .
PUNKTY ODCIĘCIA DLA OCENY PUNKTÓW KOŃCOWYCH	Wybór alternatywnych punktów odcięcia dla oceny pierwszo- lub drugorzędowych punktów końcowych jest akceptowalny, o ile jest właściwie uzasadniony.

MMR – większa odpowiedź molekularna (ang. major molecular response),

MCyR – większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response),

CCyR – całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response)

Opracowanie własne na podstawie EMA 2015

W przypadku gdy badania są prowadzone z udziałem specjalnych grup pacjentów takich jak: pacjenci z nietolerancją lub opornością na wcześniejsze leczenie TKI (oporność pierwotna lub wtórna), pacjenci z grupy wysokiego ryzyka lub z obecnością nowych mutacji wtórnych, należy szczegółowo określić charakterystykę wyjściową przed włączeniem pacjentów do badania.

Podobnie, objawy nietolerancji na TKI powinny być szczególnie udokumentowane przed włączeniem pacjentów do badania. Istotne jest aby wykluczyć nietolerancję krzyżową (*cross-intolerance*) w sposób najbardziej obiektywny.

Należy podkreślić, że ocena mutacji jest istotna u pacjentów w 2. i kolejnych liniach leczenia.

U pacjentów w fazie AP, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie w fazie CP można przeprowadzić badanie względem inny TKI, o ile jest to możliwe. U pacjentów w fazie AP, nieleczonych wcześniej w fazie CP, zaleca się przeprowadzenie badania względem TKI stosowanego w 1. linii leczenia. Z uwagi na fakt, że leczenie w fazie AP uzależnione jest od rodzaju wcześniej stosowanej terapii, ramię kontrolne powinno zostać określone przy uwzględnieniu historii leczenia danego pacjenta. Pacjenci w fazie BP otrzymują konwencjonalną chemioterapię z lub bez alloSCT.

W literaturze poruszającej tematykę punktów końcowych zwraca się uwagę na różnice dotyczące definicji EFS oraz PFS w RCTs. Podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, ang. *American Society of Hematology*) przedstawiono doniesienie dotyczące występowania różnic w wynikach terapii pacjentów z CML leczonych różnymi TKIs w zależności od przyjętych kryteriów oceny. Różnice w zakresie definicji progresji lub zdarzeń niepożądanych przekładały się istotnie na wyniki chorych. Przedstawione przez autorów wyniki jednoznacznie potwierdziły zależność między publikowanymi wynikami terapii a przyjętymi kryteriami oceny PFS i EFS. Definicje przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia wolnego od zdarzeń przyjęte w rozpatrywanych próbach klinicznych IRIS [29] i MDACC [30], ENEST-nd oraz DASISION przedstawiono w Tabeli 125.

TABELA 125. DEFINICJE PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI (PFS) ORAZ PRZEŻYCIA WOLNEGO OD ZDARZEŃ (EFS) PRZYJĘTE W BADANIACH IRIS I MDACC, ENEST-ND ORAZ DASISION

Badanie	Definicja PFS	Definicja EFS
IRIS	-	Progresja do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej w czasie terapii IMA, zgon z każdego powodu w czasie terapii imatynibem, utrata CHR lub MCyR
MDACC	-	Progresja do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, utrata MCyR, oporność/utrata CHR/brak odpowiedzi na leczenie według kryteriów ELN, przerwanie terapii z powodu toksyczności, zgon z każdego powodu lub przerwanie terapii (jeżeli iekwalifikowany wcześniej jako zgon z powodu progresji lub zdarzenia)
ENEST-nd	Wystąpienie fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, zgon związany z CML w czasie terapii IMA albo NILO lub w czasie 30 dni po zakończeniu terapii zaplanowanej w badaniu	-
DASISION	Definicja jak dla EFS w badaniu IRIS, a ponadto wzrost liczby leukocytów >20 G/l, zgon z każdego powodu w czasie terapii DAZ lub IMA lub w czasie 60 dni po zakończeniu terapii zaplanowanej w badaniu	-

ELN – European LeukemiaNet, IMA – imatynib, NILO – nilotynib, DAZ – dazatynib
Opracowanie własne na podstawie Lewandowski 2011

Zwraca się uwagę na sposób oceny nietolerancji leczenia za pomocą TKIs przyjęty w poszczególnych badaniach klinicznych, ponieważ jej wystąpienie zazwyczaj jest powodem zaprzestania stosowania określonej terapii, a tym samym może wpływać na uzyskiwane wyniki leczenia, w tym EFS i PFS. Podkreśla się, że stosowane w ramach RCTs definicje nietolerancji leczenia imatynibem istotnie się

różnią. Definicje przyjęte na potrzeby wybranych RCTs zaprezentowano w Tabeli 126.

[29] IRIS - the International Randomized IFN versus STI571

[30] MDACC – M.D. Anderson Cancer Center

TABELA 126. DEFINICJE NIETOLERANCJI LECZENIA IMATYNIBEM PRZYJĘTE W WYBRANYCH RCTS

Badanie	Definicja
IRIS	Nawrót toksyczności niehematologicznej co najmniej 3. stopnia pomimo właściwego zmniejszenia dawki i optymalnego leczenia objawowego
CAMN107A2101	Chorzy z objawami nietolerancji, którzy nigdy nie uzyskali MCyR; Drugi stopień każdej toksyczności niehematologicznej trwający ponad miesiąc lub nawracający >3 razy mimo właściwego leczenia wspomagającego i maksymalnego zmniejszenia dawki; Każda toksyczność niehematologiczna ≥ 3 . stopnia lub 4. stopień każdej toksyczności hematologicznej trwającej >7 dni
START-C	Wystąpienie toksyczności niehematologicznej ≥ 3 . stopnia lub hematologicznej 4. stopnia trwającej >7 dni w czasie leczenia imatynibem w każdej dawce

Opracowanie własne na podstawie Lewandowski 2011

W oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy, zwrócono uwagę na konieczność podjęcia starań nad opracowaniem jednolitych kryteriów oceny skuteczności terapii przeciwnowotworowej, w szczególności nowych leków celowanych molekularnie. Powyższe może ułatwić odpowiedzialne podejmowanie decyzji terapeutycznych, a także dokonywanie racjonalnego wyboru między poszczególnymi formami terapii za pomocą określonych TKIs u chorych, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem.

Znaczenie zastępczych punktów końcowych w CML

Surogatowy punkt końcowy jest określony jako "biomarker, który ma zastąpić klinicznie istotny punkt końcowy". W niektórych przypadkach surogatowy punkt końcowy może być jedynie pośrednim odzwierciedleniem procesu chorobowego i nie stanowić bezpośredniej miary obciążenia chorobą.

Wykorzystanie surogatowych punktów końcowych w badaniach może przekładać się na zmniejszenie wielkości badanej próby oraz zmniejszenie kosztów prowadzenia badania, a poprzez skrócenie czasu trwania badania, może prowadzić do uzyskania szybszej rejestracji leku przez agencje regulatorowe. Tym samym może przyczynić się do zapewnienia wcześniejszego dostępu do nowych terapii dla pacjentów. Należy jednak podkreślić, że analiza w oparciu o wyłącznie jeden surogatowy punkt końcowy może być niewystarczająca dla oceny korzyści i ryzyka wynikających z zastosowania danej technologii.

W praktyce, w procesie przyspieszonej rejestracji inhibitorów BCR-ABL MCyR i CCyR zostały uznane przez FDA jako surogatowe punkty końcowe.

Wytyczne FDA wskazują, że w przypadku CML określanie i monitorowanie MRD stało się standardem postępowania. Osiągnięcie większej odpowiedzi biologicznej (definiowanej w wytycznych jako BCR-ABL (IS) $<0,1$ lub >3 -log redukcja BCR/ABL mRNA w stosunku do standaryzowanego poziomu wyjściowego) sugeruje lepsze wyniki długoterminowe w zakresie PFS/EFS. MRD może być stosowany do selekcji i monitorowania pacjentów którzy kwalifikują się do przerwania leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej. Osiągnięcie MMR stało się celem terapii pacjentów chorych na CML, a czas trwania MMR może być miarą korzyści klinicznych.

Zagadnienia związane ze stosowaniem surogatowych punktów końcowych w ocenie skuteczności technologii medycznej u pacjentów z CML zostały omówione m.in. w publikacjach Oriana 2013 oraz Akwaa 2013.

Celem badania Oriana i wsp. 2013 była ocena ilościowa związku pomiędzy CCyR i MMR (po 12 miesiącach) a OS u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, leczonych TKIs w ramach 1. linii leczenia. W 1. etapie przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę. Do analizy włączono 6 publikacji, opisujących 5 badań: 2 RCTs i 3 badania kohortowe. W 2. etapie przeprowadzono modelowanie wyników w zakresie osiągniętej odpowiedzi na leczenie (CCyR i MMR) – w celu przewidzenia długoterminowego (>12 miesięcy) przeżycia pacjentów. Oczekowaną długość życia oszacowano poprzez ekstrapolację wyników w zakresie przeżycia długoterminowego – OS przypisywano wagi w zależności od osiągniętej odpowiedzi CCyR i MMR. W poniższej tabeli

zaprezentowano skumulowane wyniki w zakresie średniej ważonej OS w zależności od uzyskanej odpowiedzi w rocznych przedziałach czasowych u pacjentów z CML, u których terapię rozpoczęto od imatynibu.

TABELA 127. SKUMULOWANE WYNIKI W ZAKRESIE ŚREDNIEJ WAŻONEJ OS W ZALEŻNOŚCI OD UZYSKANEJ ODPOWIEDZI CCyR I MMR

Czas (miesiące)	OS % (95% CI)					
	CCyR	Brak CCyR	p	MMR	Brak MMR	p
12	100 (99,4; 100)	100 (98,1; 100)	1,00	100 (99,1; 100)	100 (99,4; 100)	1,00
24	98,3 (96,8; 100)	94 (89,7; 96,5)	0,15	100 (99,1; 100)	96,7 (95,0; 97,9)	0,42
36	97,7 (96,2; 98,6)	88,9 (83,9; 92,2)	0,03	99,2 (98,0; 99,8)	95,7 (93,8; 97,1)	0,35
48	98,3 (96,1; 99,4)	Bd	niemoż liwa do oblicze nia	96,6 (94,4; 97,9)	93,3 (91,0; 95,0)	0,20
60	97,4 (95,2; 98,6)	73,6 (62,4; 82,4)	0,02	96,9 (95,1; 98,1)	89,4 (86,9; 91,5)	0,11
72	98 (88,4; 99,6)	Bd	niemoż liwa do oblicze nia	96,0 (93,2;9 7,5)	90 (87,0; 92,3)	<0,01
84	94 (82,1; 97,7)	Bd	niemoż liwa do oblicze nia	92,5 (87,6; 95,9)	89,2 (85,5; 93,4)	NS

Bd - brak danych, NS - różnica nieistotna statystycznie
Opracowanie własne na podstawie Oriana 2013

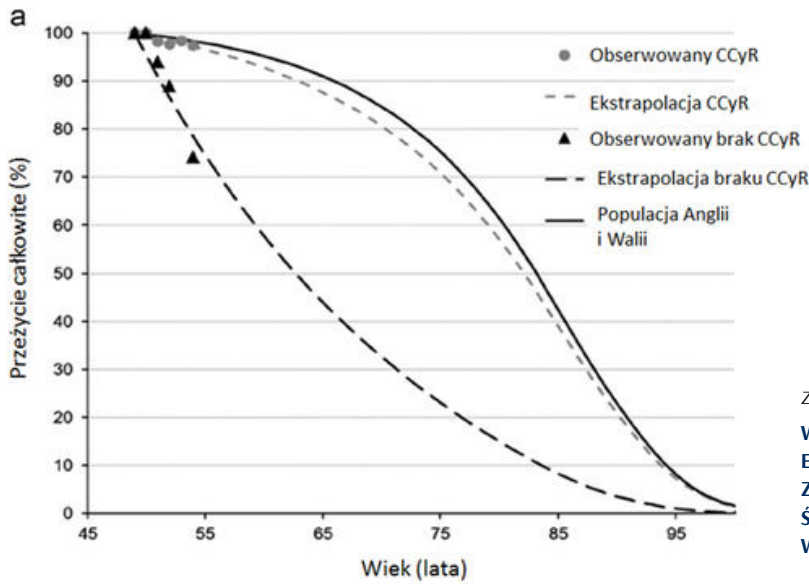
Wykazano, że u chorych leczonych imatynibem osiągnięcie odpowiedzi CCyR po 12 miesiącach leczenia przekłada się na korzyść kliniczną w porównaniu do pacjentów, którzy nie osiągnęli CCyR. W odniesieniu natomiast do MMR nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie wpływu osiągnięcia odpowiedzi na przeżycie całkowite.

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki ekstrapolacji przeżycia całkowitego u pacjentów z CML w zależności od uzyskania odpowiedzi CCyR (Wykres 60) oraz MMR (Wykres 61).

Uzyskane wyniki potwierdzają, że osiągnięcie CCyR po 12 miesiącach należy przyjąć jako złoty standard pozytywnej odpowiedzi u pacjentów z CML. Z kolei MMR stanowi bardziej miarę sukcesu terapii niż niepowodzenia (nie osiągnięcie wysokiego poziomu odpowiedzi molekularnej nie stanowi o niepowodzeniu leczenia).

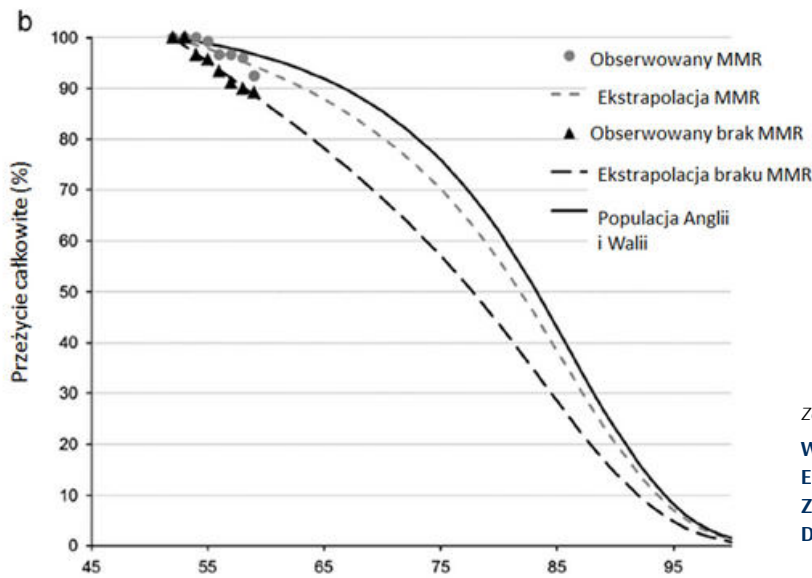
Na Wykres 62 zaprezentowano wyniki dla przeżycia całkowitego u pacjentów w zależności od osiągnięcia CCyR i MMR oraz w zależności od stosowanej terapii (imatynib, dazatynib, nilotynib).

Przeprowadzona ekstrapolacja wyników w zakresie przeżycia długoterminowego u pacjentów z CML w zależności od interwencji stosowanej w ramach 1. linii leczenia wykazała, że OS pacjentów leczonych imatynibem, dazatynibem i nilotynibem jest porównywalne (21-23 lata). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 128. Dla porównania, wyniki zestawiono ze średnią długością życia dla populacji ogólnej Anglii i Walii, wynoszącą 25,4 lat.



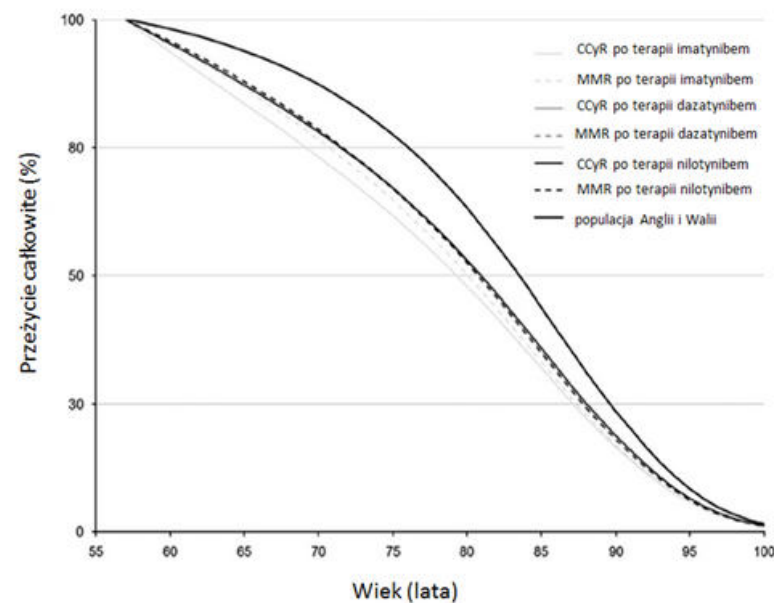
Za Oriana 2013 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

WYKRES 60. WYNIKI (ZAOBSERWOWANE ORAZ EKSTRAPOLOWANE) W ZAKRESIE OS U PACJENTÓW, W ZALEŻNOŚCI OD UZYSKANIA CCyR W ZESTAWIENIU ZE ŚREDNIĄ DŁUGOŚCIĄ ŻYCIA POPULACJI OGÓLNEJ ANGLII I WALII



Za Oriana 2013 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

WYKRES 61. WYNIKI (ZAOBSERWOWANE ORAZ EKSTRAPOLOWANE) W ZAKRESIE OS U PACJENTÓW, W ZALEŻNOŚCI OD UZYSKANIA MMR W ZESTAWIENIU ZE ŚREDNIĄ DŁUGOŚCIĄ ŻYCIA POPULACJI OGÓLNEJ ANGLII I WALII



Za Oriana 2013 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

WYKRES 62. WYNIKI W ZAKRESIE PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO U PACJENTÓW W ZALEŻNOŚCI OD UZYSKANIA ODPOWIEDZI CCyR I MMR ORAZ W ZALEŻNOŚCI OD STOSOWANEJ TERAPII (IMATYNYB, DAZATYNYB, NILOTYNYB) W ZESTAWIENIU ZE ŚREDNIĄ DŁUGOŚCIĄ ŻYCIA POPULACJI OGÓLNEJ ANGLII I WALII

TABELA 128. PRZEWIDYWANE ŚREDNIE OS DLA PACJENTÓW Z CML W ZALEŻNOŚCI OD TERAPII TKI STOSOWANEJ W RAMACH 1. LINII LECZENIA

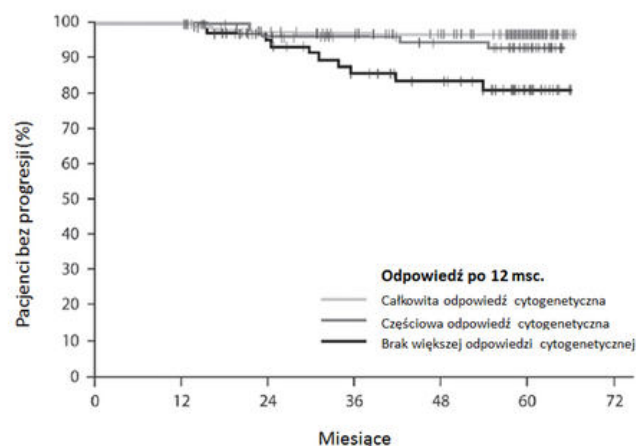
Pacjenci z CML - TKI stosowany w 1. linii leczenia	Ekstrapolowana wartość OS [lata]	
	W oparciu o CCyR (95% CI)	W oparciu o MMR (95% CI)
IMATYNYB	21,3 (20,9; 21,7)	22,0 (21,9; 22,1)
DAZATYNYB	22,7 (22,3; 23,1)	22,6 (22,4; 22,7)
NILOTYNYB	22,7 (22,3; 23,0)	22,6 (22,5; 22,8)

Za Oriana 2013 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

Rozważania w zakresie stosowania surogatowych punktów końcowych i ich znaczenia w ocenie efektywności klinicznej terapii stosowanych w CML zawarto również w publikacji Akwaa 2013. Zdaniem autorów naturalny przebieg choroby CML w fazie przewlekłej oraz wysokie odsetki odpowiedzi uzyskane w wyniku leczenia inhibitorami BCR-ABL wymagają długoterminowej oceny wskaźników przeżywalności. Jednak do czasu udostępnienia wyników z obserwacji długoterminowej dla inhibitorów BCR-ABL, należy wykorzystać zastępcze punkty końcowe (wskazujące na korzyści długoterminowe), zidentyfikowane w oparciu o badania kliniczne przeprowadzone z udziałem pacjentów z CML-CP leczonych interferonem- α oraz inhibitorami BCR-ABL.

Zależność pomiędzy surogatowymi punktami końcowymi a korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego u pacjentem z CML była przedmiotem wielu prób klinicznych, m.in. IRIS oraz MDACC. W badaniu MDACC pacjenci, którzy osiągnęli CCyR w ciągu 12 miesięcy mieli wyższe wskaźniki przeżycia w porównaniu z osobami, które osiągnęły niższe odpowiedzi ($p=0,0001$). W badaniu IRIS oceniano natomiast zależność pomiędzy osiągnięciem określonego rodzaju odpowiedzi a transformacją choroby do postaci bardziej zaawansowanej. Analiza przeprowadzona w 5-letnim horyzoncie czasowym wykazała, że choroba nie uległa progresji do stadium bardziej zaawansowanego u 97% pacjentów, którzy osiągnęli pełną odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) po 12 miesiącach, w porównaniu do 93% pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR) po 12 miesiącach ($p<0,20$) i 81% osób, które nie osiągnęły MCyR (PCyR lub CCyR) po 12

miesiącach ($p<0,001$). Szczegółowe informacje przedstawiono na Wykresie 63.



Za Oriana 2013 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

WYKRES 63. UZYSKANIE ODPOWIEDZI CYTOGENETYCZNEJ PO 12 MIESIĄCACH A PROGRESJA CHOROBY

Analiza przeprowadzona w ramach badania IRIS po 8 latach obserwacji potwierdziła wcześniejsze wyniki – znaczenie osiągnięcia CCyR w ciągu 12 miesięcy jako surogatu dla wyników długoterminowych, EFS i TTP. U pacjentów, którzy osiągnęli CCyR, PCyR lub nie osiągnęli MCyR po 12 miesiącach, wskaźnik EFS po 8 latach wyniósł odpowiednio 6%, 20% i 62%.

Wyniki badania de Lavallade 2008 wykazały, że pacjenci, którzy osiągnęli CCyR w ciągu 12 miesięcy, wykazywali istotnie lepsze wyniki w odniesieniu do 5-letniego PFS w porównaniu do pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie (96% vs 74%, $p=0,007$). Ponadto u pacjentów, którzy osiągnęli CCyR po 12 miesiącach odnotowano istotnie lepsze wyniki w zakresie OS w porównaniu do pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie (98% vs 74%: $p=0,03$).

Analiza 113 pacjentów leczonych dazatynibem lub nilotynibem (2. linia leczenia), przeprowadzona w ramach badania Tam 2008, wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo przeżycia w ciągu 24 miesięcy u pacjentów, którzy osiągnęli MCyR w ciągu 12 miesięcy, w porównaniu do pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie (97% vs 84%, $p=0,02$) oraz mniejsze prawdopodobieństwo transformacji choroby do na AP/BP lub nawrotu hematologicznego (3% vs 17%, $p=0,003$).

Z kolei, znaczenie MMR jako surogatowego punktu końcowego w populacji pacjentów z CML oceniano m.in. w

ramach badania Giles 2013. Wykazano, że u pacjentów leczonych nilotinibem, z opornością lub nietolerancją na imatynib, stopień odpowiedzi molekularnej w 3. i 6. miesiącu istotnie koreluje z OS i PFS po 48 miesiącach. Osiągnięcie BCR-ABL1 na poziomie $\leq 10\%$ w 3. miesiącu i $\leq 1\%$ w 6. miesiącu jest związane z uzyskaniem korzystnych wyników długoterminowych.

Inna praca, w ramach której oceniano znaczenie MMR jako surogatowego punktu końcowego to Palandri 2009. Inna praca, w ramach której oceniano znaczenie MMR jako surogatowego punktu końcowego to Palandri 2009. W ramach badania oceniano wartość prognostyczną odpowiedzi molekularnej na podstawie retrospektywnej analizy 130 pacjentów z późną fazą przewlekłą CML, którzy osiągnęli CCyR podczas terapii imatynibem w dawce 400 mg/d, a mediana follow-up wynosiła 72 miesiące (zakres: 48-77). U 71 (55%) pacjentów w rozpatrywanym okresie utrzymywała się większa odpowiedź molekularna (stabilna MMR), u 19 (15%) pacjentów występowała incydentalnie mniejsza odpowiedź molekularna (niestabilna MMR), u 40 (30%) pacjentów MMR nie została osiągnięta (brak MMR). Wykazano, że **u pacjentów z stabilną MMR dłuższy był czas trwania CCyR oraz istotnie dłuższy czas przeżycia w porównaniu do pacjentów ze niestabilną MMR lub jej brakiem**. Osiągnięcie stabilnej MMR (utrzymującej się w sposób ciągły) przekłada się na stabilną długoterminową CCyR: pacjenci ze stabilną MMR mają istotnie niższe ryzyko utraty CCyR niż pacjenci z niestabilną MMR lub brakiem MMR (4% vs 21%, $p=0,03$, i odpowiednio 4% vs 33%, $p<0,0001$). U pacjentów z niestabilną MMR ryzyko utraty CCyR jest wyższe w porównaniu do pacjentów, którzy nie osiągnęli MMR, jednak różnica nie jest istotna statystycznie (33% vs 21%, $p=0,5$). Uzyskane w 6-letnim horyzoncie czasowym wyniki potwierdziły, że **MMR jest ważnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z CML. U pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) na imatynib, monitorowanie odpowiedzi molekularnej jest narzędziem pozwalającym na określenie minimalnej choroby resztkowej, a wczesne osiągnięcie MMR koreluje z wydłużonym przeżyciem**.

Wartość prognostyczną odpowiedzi molekularnej oraz cytogenetycznej dla PFS i OS u pacjentów z CML oceniano również w pracy Hanfstein 2012. Celem badania była ocena korelacji pomiędzy odpowiedzią molekularną i cytogenetyczną po 3 i 6 miesiącach a PFS i OS. Do badania włączono 1 303 nowo zdiagnozowanych pacjentów z

leczonych imatinibem. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 129, Tabeli 130, Wykres 64, Wykres 65.

Ocenę odpowiedzi molekularnej po 3 miesiącach przeprowadzono u 692 pacjentów. Mediana BCR ABL wyniosła 2,7% (0-100). Na potrzeby analizy punkty odcięcia dla BCR-ABL ustalono na poziomie 1% i 10%. **Przeżycie w grupie pacjentów z BCR-ABL na poziomie $>10\%$ było niższe w porównaniu do pacjentów z BCR-ABL na poziomie $>1-10\%$ ($p=0,037$ dla PFS, $p=0,012$ dla OS) oraz do pacjentów z BCR-ABL na poziomie $\leq 1\%$ ($p=0,002$ dla PFS, $p=0,004$ dla OS).** (Wykres 64 a i b)

Odpowiedź cytogenetyczną po 3 miesiącach oceniano u 460 pacjentów. Mediana odsetka metafaz Ph+ wyniosła 8% (0-100). Na potrzeby analizy punkty odcięcia dla odsetka metafaz Ph+ ustalono na poziomie 0%, 35% i 65%. **Przeżycie w grupie pacjentów z Ph+ na poziomie $\leq 35\%$ było wyższe w porównaniu do pacjentów z Ph+ na poziomie $>35\%$ ($p=0,016$ dla PFS, $p=0,036$ dla OS) (Wykres 64 c i d). Przeżycie w grupie pacjentów z Ph+ na poziomie $\leq 65\%$ było wyższe w porównaniu do pacjentów z Ph+ na poziomie $>65\%$ ($p=0,002$ dla PFS, $p=0,010$ dla OS).**

Ocenę odpowiedzi molekularnej po 6 miesiącach przeprowadzono u 789 pacjentów. Mediana BCR ABL wyniosła 0,37% (0-100). **Przeżycie w grupie pacjentów z BCR-ABL na poziomie $\leq 1\%$ było wyższe w porównaniu do pacjentów z BCR-ABL na poziomie $>1-10\%$ ($p=0,006$ dla PFS, $p=0,002$ dla OS) oraz do pacjentów z BCR-ABL na poziomie $>10\%$ ($p<0,001$ dla PFS, $p<0,001$ dla OS).** (Wykres 65 a i b)

Odpowiedź cytogenetyczną po 6 miesiącach oceniano u 482 pacjentów. Mediana odsetka metafaz Ph+ wyniosła 0% (0-100). **Przeżycie w grupie pacjentów z Ph+ na poziomie 0% było wyższe w porównaniu do pacjentów z Ph+ na poziomie $>0\%$ ($p=0,014$ dla PFS, $p=0,015$ dla OS).** (Wykres 65 c i d)

Zaprezentowane wyniki badań wskazują na istotną rolę surogatowych punktów końcowych w przewidywaniu długoterminowych korzyści klinicznych u pacjentów z CML. **Należy jednak zaznaczyć, że oprócz możliwości przewidywania sukcesu lub niepowodzenia terapii, zastępcze punkty końcowe mogą spełniać również inną funkcję – wskazywać na konieczność zmiany terapii.**

TABELA 129. 5-LETNIE PRZEŻYCIE PACJENTÓW WEDŁUG ODPOWIEDZI MOLEKULARNEJ OSIĄGNIĘTEJ PO 3 I PO 6 MIESIĄCACH

BCR-ABL	po 3 miesiącach (n=692)				po 6 miesiącach (n=789)			
	pacjenci (%)	5-letnie OS	wartość p	HR (CI)	pacjenci (%)	5-letnie OS	wartość p	HR (CI)
≤1%	218 (31%)	97,2%	n.s.	1	498 (63%)	96,9%	0,002	1
>1%-10%	283 (41%)	93,9%		1,5 (0,6; 4,0)	196 (25%)	89,6%		3,1 (1,5; 6,6)
>10%	191 (28%)	87,0%	0,012	3,6 (1,4; 8,8)	95 (12%)	87,9%	n.s.	4,3 (1,9; 9,7)
≤1%	218 (31%)	97,2%	0,049	1	498 (63%)	96,9%	< 0,001	1
>1%	474 (69%)	91,0%		2,3 (1,0; 5,6)	291 (37%)	89,0%		3,5 (1,8; 6,9)
≤10%	501 (72%)	95,2%	<0,001	1	64 (88%)	94,6%	0,007	1
>10%	191 (28%)	87,0%		2,7 (1,5; 5,1)	95 (12%)	87,9%		2,5 (1,3; 5,1)

HR – hazard względny (ang. hazard ratio), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), n.s. – nieistotne statystycznie.
Opracowanie własne na podstawie Hanfstein 2012

Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2017 roku, niepowodzenie, zdefiniowane w Tabeli 123, stanowi wskazanie do zmiany leczenia. Uzyskanie odpowiedzi suboptymalnej u pacjentów bez oporności na imatynib może również stanowić wskazanie do rozważania zwiększenia dawki.

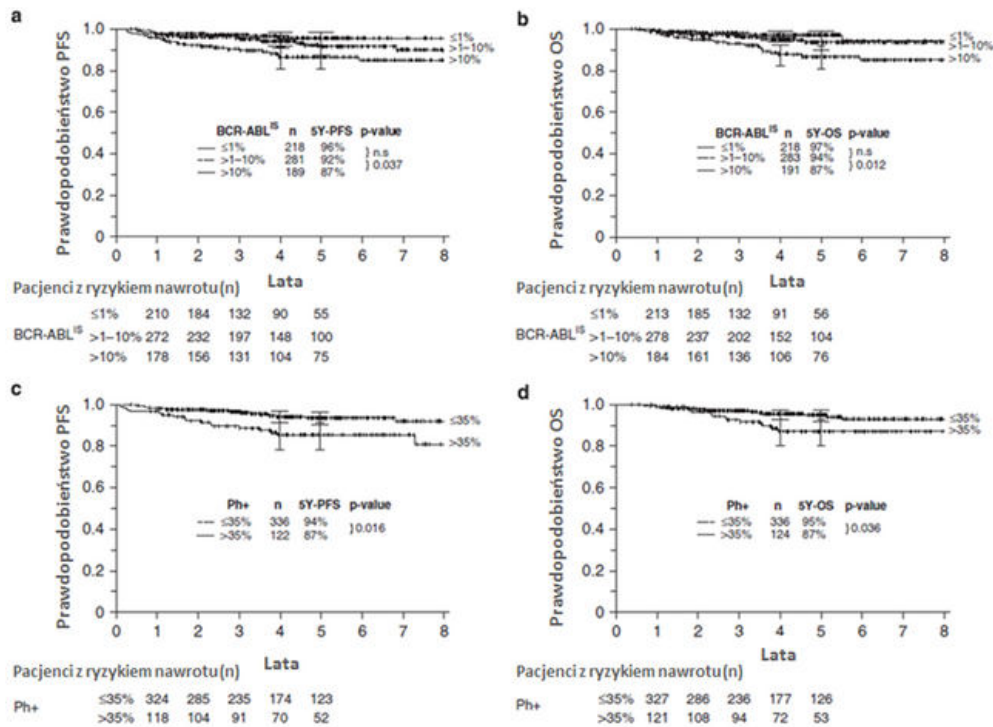
Zwraca się uwagę na korzyści wynikające z odpowiednio wczesnej zmiany leczenia u pacjentów po niepowodzeniu leczenia imatynibem. Powyższe zostało potwierdzone w analizie retrospektywnej 3 prób klinicznych (Quint á s-Cardama 2009. Wykazano, że zmiana terapii z imatynibu na dazatynib po utracie MCyR jest związana z uzyskaniem lepszych wyników w zakresie EFS, TFS (ang. transformation free survival) i OS niż zmiana terapii po utracie MCyR i CHR.

Na podstawie powyższych rozważań należy stwierdzić, że zastępcze punkty końcowe, w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej, są przydatne do oceny

długoterminowego przeżycia oraz do oceny ryzyka transformacji choroby do postaci bardziej zaawansowanej. Odpowiedź hematologiczna, cytogenetyczna i molekularna są powszechnie stosowane jako surogatowe punkty końcowe w badaniach oceniających efektywność kliniczną leków stosowanych w populacji z CML. Należy jednak podkreślić, że obecnie stosowane zastępcze punkty końcowe zostały zdefiniowane wyłącznie dla populacji z CML w fazie przewlekłej (CP). W związku z powyższym zwraca się uwagę na konieczność przeprowadzenia badań z udziałem pacjentów w zaawansowanym stadium choroby.

W pracy Sacha 2013 podkreśla się, że szybka i głęboka odpowiedź na leczenie oceniana po pierwszych 3 miesiącach terapii TKI koreluje z lepszymi wynikami dalszej terapii. **Redukcja poziomu BCR-ABL w badaniu RQ-PCR [31] do ≤10% po 3 miesiącach leczenia TKI**

[31] RQ-PCR (ang. real-time quantitative polymerase chain reaction) - ilościowe badanie polimerazowej reakcji łańcuchowej w czasie rzeczywistym



Za Hanfstein 2012 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

WYKRES 64. WSKAŹNIKI PRZEŻYCIA WEDŁUG ODPOWIEDZI UZYSKANEJ PO 3 MIESIĄCACH: (A) PFS WEDŁUG BCR-ABL, (B) OS WEDŁUG BCR-ABL, (C) PFS WEDŁUG PH+, (D) OS WEDŁUG PH+

zwiększa szansę na uzyskanie głębokiej remisji molekularnej, odsetka 3-letniego przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego oraz zmniejsza ryzyko transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej niezależnie od użytego leku. Osiągnięcie CCyR lub PCyR w 3. miesiącu terapii także poprawia odsetek uzyskiwanych przeżyć wolnych od progresji. Większą szansę na osiągnięcie znacznej redukcji ($\leq 10\%$) poziomu BCR-ABL w pierwszych 3 miesiącach terapii mają pacjenci otrzymujący inhibitory II generacji w leczeniu pierwszego rzutu. Zapobiegają one transformacji choroby i zgonom lepiej niż imatynib. Należy jednak podkreślić, że jedynie nilotynib spowodował istotną statystycznie redukcję wskaźnika progresji w porównaniu z imatynibem w leczeniu 1. linii.

Autor podkreśla, że wczesna ocena redukcji poziomu BCR-ABL dokonana po pierwszych 3 miesiącach leczenia TKI przy pomocy badania RQ-PCR lub ocena odpowiedzi cytogenetycznej przeprowadzona w tym samym czasie przy użyciu konwencjonalnej cytogenetyki może dostarczyć niezwykle cennych informacji o wrażliwości choroby na leczenie TKI i stanowić czynnik rokowniczy o dużym praktycznym znaczeniu klinicznym.

Punkty końcowe a terapia sekwencyjna w CML

W świetle obowiązujących wytycznych postępowania terapeutycznego u pacjentów z CML powszechne jest stosowanie TKIs w sposób sekwencyjny, co w istotny sposób związane jest ze stosowaniem określonych punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej. W szczególności problem ten dotyczy chorych z kliniczną wznową choroby po zastosowaniu leczenia 1. linii. Stosowaną miarą skuteczności terapii pacjentów z CML jest EFS i OS. Miary te nie uwzględniają jednak terapii sekwencyjnej z udziałem kolejnych TKIs. W praktyce klinicznej po wystąpieniu oporności na imatynib pacjent może być skutecznie leczony inhibitorem TK II generacji. Dlatego, ocena zdarzenia (ang. event), np. utrata MCyR lub CHR powinna być zarezerwowana dla terapii kolejnej linii.

Al-Kali i wsp. przedstawili wyniki analizy EFS u chorych poddanych terapii sekwencyjnej za pomocą TKIs. W pracy oceniano nie tylko EFS i OS po każdym zastosowanym TKI, ale również zaktualizowane EFS (ang. *current EFS*, CEFS). CEFS ocenia przeżycie oraz remisję uzyskane za pomocą terapii sekwencyjnej TKI. Pojęcie „zaktualizowanego

TABELA 130. 5-LETNIE PRZEŻYCIE PACJENTÓW WEDŁUG ODPOWIEDZI CYTOGENETYCZNEJ OSIĄGNIĘTEJ PO 3 I PO 6 MIESIĄCACH

Ph+	po 3 miesiącach (n=460)				po 6 miesiącach (n=482)			
	pacjenci (%)	5-letnie OS	Wartość p	HR (CI)	pacjenci (%)	5-letnie OS	Wartość p	HR (CI)
0%	162 (35%)	95,2%	n.s.	1	320 (66%)	96,7%	n.s.	1
>0%-35%	174 (38%)	94,8%		1,2 (0,4; 3,3)	109 (23%)	95,1%		1,6 (0,5; 5,1)
>35%-65%	39 (9%)	93,5%		1,2 (0,2; 5,7)	19 (4%)	85,6%		4,2 (0,9; 19,8)
>65%	85 (18%)	85,0%		2,9 (1,1; 7,5)	34 (7%)	80,0%		6,0 (2,1; 17,5)
0%	162 (35%)	95,2%	n.s.	1	320 (66%)	96,7%	0,015	1
>0%	298 (65%)	91,3%		1,7 (0,7; 4,1)	162 (34%)	90,6%		2,9 (1,2; 7,0)
≤35%	336 (73%)	95,0%	0,036	1	429 (89%)	96,3%	<0,001	1
>35%	124 (27%)	87,4%		2,2 (1,0; 4,6)	53 (11%)	82,0%		4,6 (1,9; 11,1)
≤65%	375 (82%)	94,8%	0,010	1	448 (93%)	95,9%	<0,001	1
>65%	85 (18%)	85,0%		2,6 (1,2; 5,6)	34 (7%)	80,0%		4,6 (1,8; 11,9)

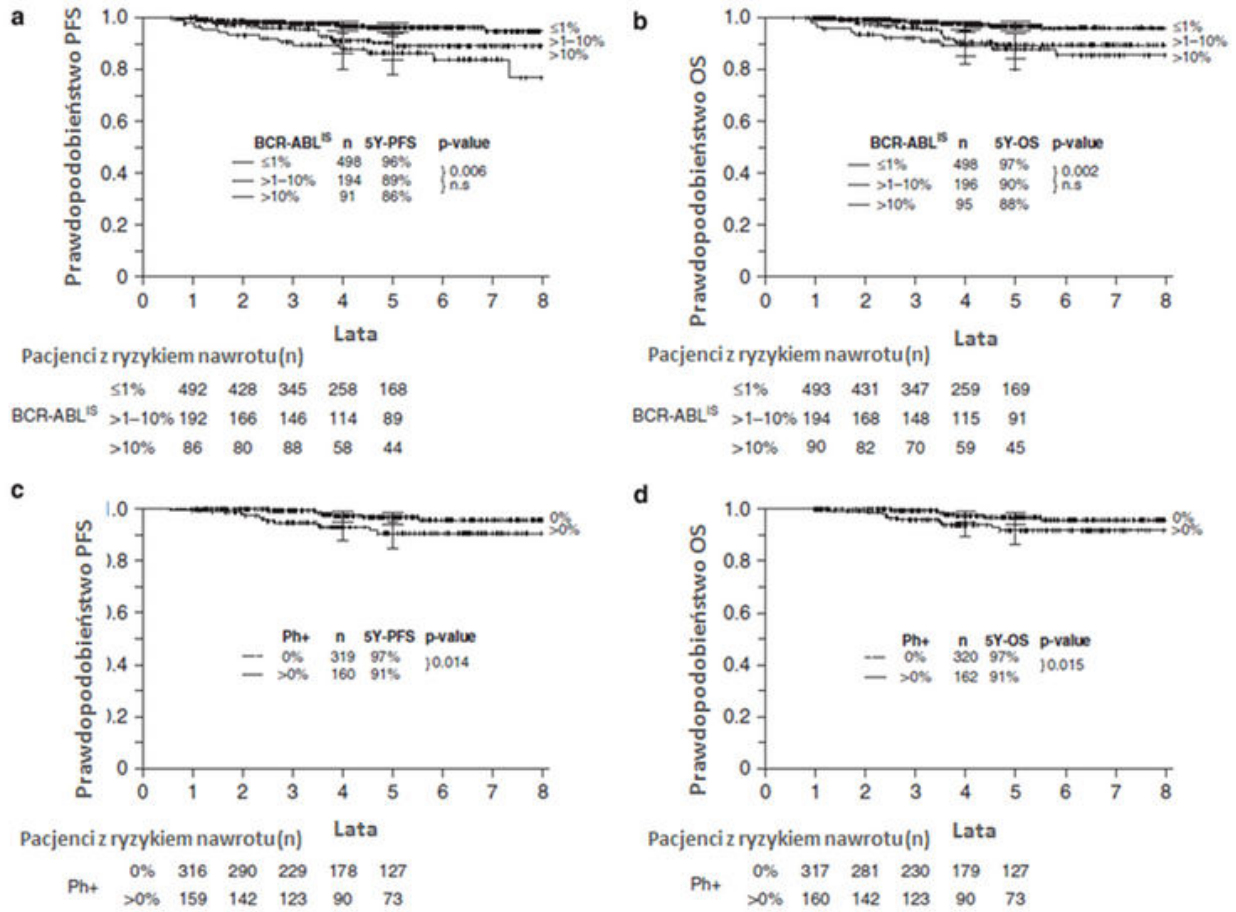
HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), n.s. – nieistotne statystycznie.

Opracowanie własne na podstawie Hanfstein 2012 [454]

przeżycia wolnego od zdarzeń” uprzednio stosowano do oceny wyników leczenia CML za pomocą przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadkach, w których nawrót choroby skutecznie opanowywano za pomocą infuzji limfocytów dawcy lub ponownego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Według autorów doniesienia **CEFS w przypadku chorych leczonych ratunkowo za pomocą TKI II generacji lepiej niż EFS odzwierciedla prawdopodobieństwo pozostania pacjenta przy życiu w remisji choroby.** Wykazano, że po 7 latach leczenia imatynibem w grupie chorych po uprzednim niepowodzeniu terapii za pomocą interferonu- α odsetek EFS wyniósł 61%, a – CEFS 69%. Podobnie u pacjentów otrzymujących imatynib w 1. linii leczenia

odsetek CEFS był wyższy niż EFS (odpowiednio 88% vs 81%).

Autorzy badania podkreślają, że większość pacjentów z CML może być skutecznie leczona za pomocą terapii sekwencyjnej TKIs. **Ocena CEFS u tych pacjentów jest dobrym miernikiem długoterminowych korzyści zdrowotnych i pozwala z większą dokładnością opisać osiągnięty sukces terapeutyczny.**



Za Hanfstein 2012 [454] – tłumaczenie własne z języka źródłowego

WYKRES 65. WSKAŹNIKI PRZEŻYCIA WEDŁUG ODPOWIEDZI UZYSKANEJ PO 6 MIESIĄCACH: (A) PFS WEDŁUG BCR-ABL, (B) OS WEDŁUG BCR-ABL, (C) PFS WEDŁUG PH+, (D) PFS WEDŁUG PH+

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. U pacjentów z CML ocena odpowiedzi na leczenie składa się z odpowiedzi hematologicznej, odpowiedzi cytogenetycznej i odpowiedzi molekularnej.
2. Celem leczenia CML jest maksymalna redukcja liczby komórek białaczkowych z genem BCR-ABL i umożliwienie jak największej liczbie chorych osiągnięcia długotrwałej, głębokiej odpowiedzi molekularnej stwarzającej szansę uzyskania i utrzymania długotrwałego przeżycia wolnego od terapii.
3. Stopień i czas odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej, jako zmienne zależne od czasu, stanowią istotne czynniki prognostyczne.
4. Odpowiedź na standardową terapię 1. linii klasyfikowana jest w trzech kategoriach: 1) odpowiedź optymalna stanowi wskazanie do kontynuacji leczenia, 2) odpowiedź ostrzegawcza (inaczej odpowiedź suboptymalna) stanowi wskazanie do uważnego monitorowania pacjenta, 3) niepowodzenie stanowi wskazanie do zmiany leczenia (wytyczne ESMO 2017).
 Rekomendowane punkty końcowe w fazie przewlekłej (CP) CML obejmują:
 a) jako pierwszorzędowe punkty końcowe:
 I. w przypadku badań typu superiority względem dopuszczonego do obrotu leku stanowiącego ramię kontrolne - MMR w 18. tygodniu;
 II. w przypadku badań typu non-inferiority dłuższy okres follow-up może być konieczny dla oceny pierwszorzędowego punktu końcowego. Zaleca się również ocenę MCyR po co najmniej 2 latach;
 b) jako drugorzędowe punkty końcowe:
 I. CCyR w 12. miesiącu;
 II. PFS;
 III. OS.
- 5.
6. Zwraca się uwagę na różnice w definiowaniu progresji lub zdarzeń, które istotnie przekładają się wyniki badań (np. różne definicje PFS i EFS w badaniach: IRIS, MDACC, ENEST-nd, DASISION).
7. W procesie przyspieszonej rejestracji inhibitorów BCR-ABL, MCyR i CCyR zostały uznane przez FDA jako surogatowe punkty końcowe, które mogą stanowić podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu.
 W przypadku CML określanie i monitorowanie MRD stało się standardem postępowania.
 Celem terapii pacjentów chorych na CML jest oznaczenie MMR, a czas jego trwania może być miarą korzyści klinicznych.
 MRD może być stosowany do selekcji i monitorowania pacjentów którzy kwalifikują się do przerwania leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej. (FDA 2018)
- 8.
9. U chorych leczonych imatynibem osiągnięcie odpowiedzi CCyR po 12 miesiącach leczenia przekłada się na korzyść kliniczną w porównaniu do pacjentów, którzy nie osiągnęli CCyR. W odniesieniu natomiast do MMR nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie wpływu osiągnięcia odpowiedzi na przeżycie całkowite. (Oriana 2013)
10. Osiągnięcie CCyR po 12 miesiącach należy przyjąć jako złoty standard pozytywnej odpowiedzi u pacjentów z CML. (Oriana 2013)
11. U pacjentów leczonych nilotynibem, z opornością lub nietolerancją na imatynib, stopień odpowiedzi molekularnej w 3. i 6. miesiącu istotnie koreluje z OS i PFS po 48 miesiącach. (Giles 2013)
12. MMR jest ważnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z CML. U pacjentów, którzy osiągnęli CCyR na imatynib, monitorowanie odpowiedzi molekularnej jest narzędziem pozwalającym na określenie minimalnej choroby resztkowej a wczesne osiągnięcie MMR koreluje z wydłużonym OS. Wykazano, że u pacjentów z stabilną MMR dłuższy był czas trwania CCyR oraz istotnie dłuższy czas przeżycia w porównaniu do pacjentów z niestabilną MMR lub jej brakiem. (Palandri 2009)

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- 13.** Zastępcze punkty końcowe, w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej, są przydatne do oceny długoterminowego przeżycia oraz do oceny ryzyka transformacji choroby do postaci bardziej zaawansowanej. Odpowiedź hematologiczna, cytogenetyczna i molekularna są powszechnie stosowane jako surogatowe punkty końcowe w badaniach oceniających efektywność kliniczną leków stosowanych w populacji z CML. Należy jednak podkreślić, że obecnie stosowane zastępcze punkty końcowe zostały zdefiniowane wyłącznie dla populacji z CML w fazie przewlekłej.
- 14.** Oprócz możliwości przewidywania sukcesu lub niepowodzenia terapii, zastępcze punkty końcowe mogą spełniać również inną funkcję – wskazywać na konieczność zmiany terapii.
- 15.** CEFS w przypadku chorych leczonych ratunkowo za pomocą TKI II generacji lepiej niż EFS odzwierciedla prawdopodobieństwo pozostania pacjenta przy życiu w remisji choroby. Ocena CEFS u pacjentów z CML poddanych terapii sekwencyjnej jest dobrym miernikiem długoterminowych korzyści zdrowotnych i pozwala z większą dokładnością opisać osiągnięty sukces terapeutyczny.

1. Lewandowski K. Wytyczne PTOK, 2013. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Przewlekła białaczka szpikowa. VM Media Sp z o.o. VM group sp. k.
2. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, 2011
3. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv41–iv51, 2017
4. Sacha T. Wczesna odpowiedź molekularna jako kryterium optymalnej odpowiedzi na leczenie przewlekłej białaczki szpikowej inhibitorami kinaz tyrozynowych. *OncoReview* 2013/Vol. 3/Nr 2/80-84
5. Hasford J., et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011 :blood-2010-12-319038
6. Kantarjian H.M., O'Brien S., Jabbour E. i wsp. Different definitions of progression-free survival (PFS) and event-free survival (EFS) may result in perceived but not real differences in long-term outcome when comparing trials in chronic myeloid leukemia (CML). *Blood* 2010; 116: abstrakt 672
7. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J, et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM) [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008;112. Abstract 186
8. Kantarjian HM., O'Brien S., Cortes JE., et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer* 2003 ; 97 : 1033 – 1041
9. ENEST-nd – Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients
10. DASISION – Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients
11. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N. i wsp. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110:3540–3546
12. START-C – SRC/ABL Tyrosine kinase inhibition Activity Research Trial in adults with chronic myeloid leukemia (CML)
13. Colburn WA. Optimizing the use of biomarkers, surrogate endpoints, and clinical end points for more efficient drug development. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1419– 1427
14. Fleming T R. S surrogate end points and FDA's accelerated approval process. *Health Aff (Millwood)* 2005; 24: 67–78
15. Boissel J P, Collet J P, Moleur P, Haugh M. Surrogate end points: a basis for a rational approach. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 235– 244
16. Schatzkin A, Gail M. The promise and peril of surrogate end points in cancer research. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 19– 27
17. McCain JA Jr. The ongoing evolution of end points in oncology. *Manag Care* 2010 ; 19 : 1 – 11
18. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21, Vol. 5, Subchapter D. Part 314 – Applications for FDA Approval to Market a New Drug. Subpart H – Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses. Sec. 314.510 Approval based on a surrogate end point or on an effect on a clinical end point other than survival or irreversible morbidity. 2010
19. Schatzkin A, Gail M. The promise and peril of surrogate end points in cancer research. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 19– 27
20. Motl S, Miller SJ, Burns P. Programs established by FDA to expedite patient access to medications. *Am J Health Syst Pharm* 2003 ; 60 : 339 – 345
21. Oriana C., Hoyle M., Pavey T. et al. Complete Cytogenetic Response and Major Molecular Response as Surrogate Outcomes for Overall Survival in First-Line Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia: A Case Study for Technology Appraisal on the Basis of Surrogate Outcomes Evidence. *Value in Health*, 2013 (16):1081-1090
22. Akwa F., Liesveld J. Surrogate end points for long-term outcomes in chronic myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, October 2013; 54(10): 2103–2111
23. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2408 – 2417
24. Deininger M, O'Brien S G, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009 ; 114
25. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 ; 3358 – 3363
26. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112 : 516 – 518
27. Giles F J, le Coutre P D, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013; 27: 107– 112
28. Palandri F, Iacobucci I, Soverini S. et al. Treatment of Philadelphia-Positive Chronic Myeloid Leukemia with Imatinib: Importance of a Stable Molecular Response. *Clin Cancer Res* 2009; 15(3) Februarv 1. 2009
29. Lewandowski K. Wytyczne PTOK, 2013. Zalecenia postępowania diagnostyczno-d JS , et al.
30. Hanfstein B., Müller MC., Hehlmann R. et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* (2012) 1–7
31. Osborn M, Hughes T. Managing imatinib resistance in chronic myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2010(17): 1–7
32. Quintà s-Cardama A, Cortes JE, O'Brien et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2009 ; 115 : 2912 – 2921
33. Al-Kali A., Kantarjian H., Shan J. et al. Current Event-Free Survival After Sequential Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer*. 2011 Jan 15; 117(2): 327–335
34. Craddock C., Szydło R.M., Klein J.P. i wsp. Estimating leukemia – free survival after allografting for chronic myeloid leukemia: a new method that takes into account patients who relapse and are restored to complete remission. *Blood* 2000; 96: 86–90



PRZEWLEKŁA
BIAŁACZKA
LIMFOCYTOWA

WSKAZANIA HEMATOONKOLOGICZNE

PAŹDZIERNIK 2022

5.2.2. Przewlekła białaczka limfocytowa

Charakterystyka choroby

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej rozpoznawalnym typem białaczki u osób dorosłych w państwach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych Ameryki. PBL to choroba nowotworowa morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących najczęściej we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej lub innych narządach. Współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 000 osób rocznie, jednak szybko rośnie z wiekiem: do około 20 na 100 000 osób w grupie >60 roku życia, i nawet około 30 na 100 000 osób wśród populacji >80 roku życia. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 72 lata, przy czym około 10% przypadków to pacjenci przed 55 rokiem życia. Częstość zachorowań jest 2 razy wyższa u mężczyzn niż u kobiet i wynosi odpowiednio 6,8 przypadków na 100,000/rok oraz 3,5 przypadków na 100,00/rok.

Według NFZ dane dotyczące populacji pacjentów w wieku powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem PBL w Polsce wskazują na tendencję wzrostową w zachorowaniu. (Tabela 131)

TABELA 131. LICZBA PACJENTÓW POWYŻEJ 18 ROKU ŻYCIA Z ROZPOZNIANIEM PBL W POLSCE

	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba pacjentów z rozpoznaniem PBL	14 641	15 686	16 982	17 940	18 788

Opracowanie własne na podstawie NFZ

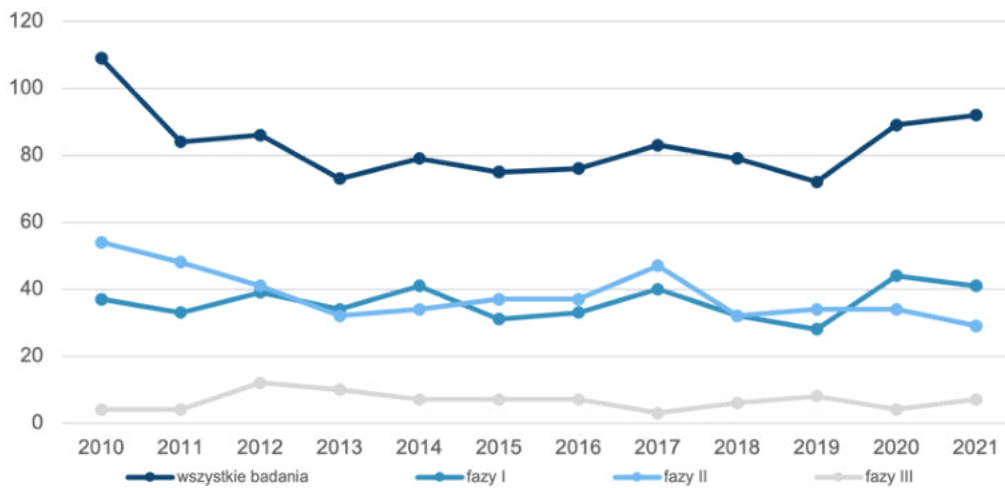
Istnieje dziedziczna podatność na przewlekłą białaczkę limfocytową – krewni chorego mają od 6- do 9-krotnie zwiększone ryzyko na zachorowanie na PBL oraz 2,5-krotnie zwiększone ryzyko zachorowań na inne nowotwory układu chłonnego. Badania sekwencji genomu, transkryptomu oraz epigenomu pozwoliły na wskazanie licznych zmian występujących u osób chorujących na PBL. Przedmiotem licznych badań są także mechanizmy leukemogenezy, czy aspekty immunologiczne PBL. Jednakże poza zaobserwowanymi predyspozycjami genetycznymi, etiologia choroby pozostaje nieznana.

Przewlekłą białaczkę limfocytową definiuje się jako monoklonalną limfocytosę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ (klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływowej) lub bez względu na wysokość limfocytosy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Charakterystyka punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych we wskazaniu PBL

W celu zweryfikowania trendów w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych [32] prowadzonych we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa, przeanalizowano bazę clinicaltrials.gov, począwszy od 2010 roku.

Odnaleziono 997 badań klinicznych prowadzonych w ww. wskazaniu (stan na październik 2022 r.). Łączna liczba badań prowadzonych w PBL wahała się w poszczególnych latach (min. 68 badań w 2013 roku, maks. 109 badań w 2010 roku), przy czym ogólnie, na przestrzeni lat 2010-2019, odnotowano spadek liczby wszystkich badań. Tendencja ta odwróciła się w latach 2020 i 2021, w których odnaleziono odpowiednio 89 i 92 badania. Przeważającą większość stanowią badania I i II fazy - odpowiednio 39,3% i 46%. Badania III fazy stanowią zaledwie 7,2% wszystkich badań (72), przy czym odnotować warto wzrost liczby badań w ciągu dwóch ostatnich lat. (Wykres 66)

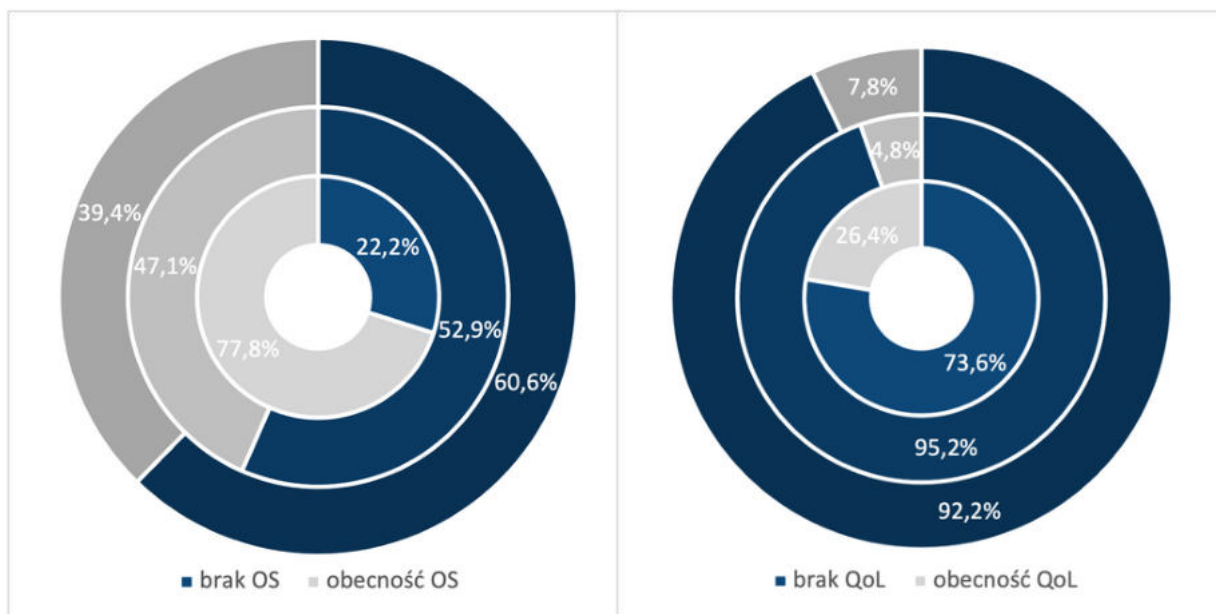


Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 66. LICZBA WSZYSTKICH BADAŃ KLINICZNYCH ORAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM I, II I III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU PBL

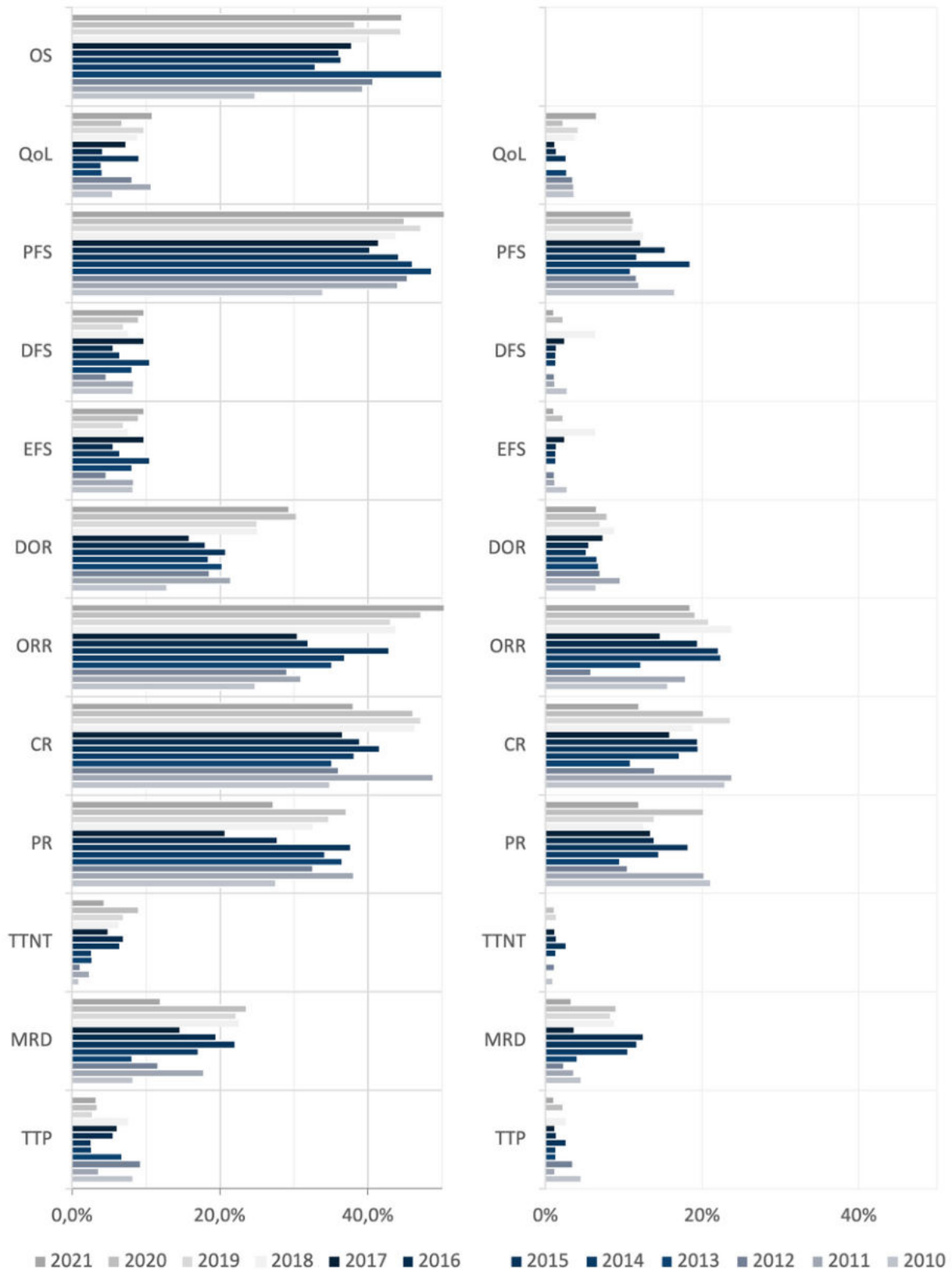
Na Wykresie 67 przedstawiono analizę odsetków badań klinicznych prowadzonych we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa, raportujących punkty końcowe: OS oraz QoL. Analiza uwzględniająca 12 lat wykazała, że ocena przeżycia całkowitego prowadzona była w 393 badaniach, stanowiących 39,42% wszystkich badań. Warto podkreślić, że spośród badań III fazy ponad 77% raportowało OS. Jakość życia raportowano w nieco ponad 26,39% badań III fazy, i niespełna 5% badań II fazy spośród wszystkich badań uwzględniających QoL.

Przeprowadzono również analizę w zakresie wykorzystania innych punktów końcowych w wyszukanych badaniach klinicznych. Określono odsetek badań, w ramach których raportowano poszczególne punkty końcowe w odniesieniu do wszystkich badań klinicznych w PBL oraz rozkład procentowy badań klinicznych w PBL raportujących poszczególne punktu końcowe przy jednoczesnym braku raportowania przeżycia całkowitego. (Wykres 68) Analiza została zawężona do najczęściej raportowanych punktów końcowych: OS, QoL, PFS, TTP, DFS, EFS, ORR, CR, PR, DOR, TTNT oraz MRD.



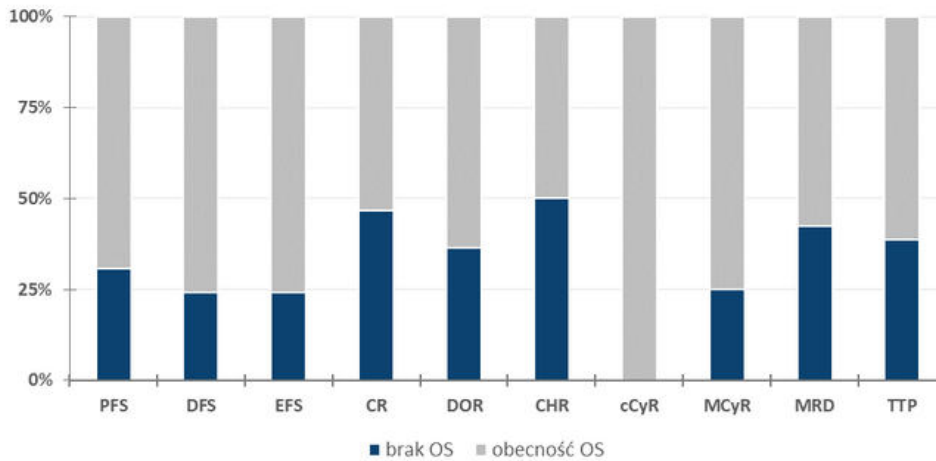
Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 67. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W PBL RAPORTUJĄCYCH PRZEŻYCIE CAŁKOWITE ORAZ JAKOŚĆ ŻYCIA; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY.



Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 68. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH WE WSKAZANIU PBL: A) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE, B) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS.



Opracowanie własne na podstawie *clinicaltrials.gov*

WYKRES 69. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU PBL.

Najczęściej raportowanym punktem końcowym jest PFS (podczas analizowanego okresu średnio w 45,5% badań). Z nieco mniejszą częstotliwością raportowane jest OS oraz punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie ORR i CR (odpowiednio średnio w 39,9% oraz 37,9% i 43,6% badań).

Innymi często raportowanymi punktami końcowymi są również punkty końcowe związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie - PR oraz DOR (odpowiednio 35,5%, 22,7%). Warto zaznaczyć, że w ponad 45% badań analizujących ORR nie raportowano wyników dotyczących przeżycia całkowitego. (Wykres 69)

Można zaobserwować zwiększenie odsetka badań klinicznych uwzględniających ocenę MRD od 2013 roku. Warto przy tym zaznaczyć, że w 2015, 2018, 2019 i 2020 odsetek badań raportujących MDR przekroczył 22%. Co więcej, obserwuje się również wzrost liczby badań analizujących MRD, przy jednoczesnym braku raportowania OS. (Wykres 68)

Leczenie PBL

Przebieg kliniczny PBL jest bardzo różnorodny i często bezobjawowy. U ponad 50% chorych w chwili rozpoznania choroby nie występują objawy kliniczne, stwierdzona zostaje jedynie limfocytoza w rutynowym badaniu morfologii krwi. Ogólne objawy podmiotowe, występujące u około 5-10% chorych to: utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, gorączka powyżej 38°C; utrzymująca się dłużej niż 2 tygodnie bez współistniejącej infekcji;

potliwość nocna, utrzymująca się dłużej niż 2 tygodnie bez współistniejącego zakażenia; znaczne osłabienie (≥ 2 ECOG) lub objawy powiązane z powiększeniem śledziony (ból brzucha, uczucie pełności w jamie brzusznej).

Najczęściej występujące objawy przedmiotowe to:

- limfadenopatia (u ok. 87% chorych);
- splenomegalia (u ok. 54% chorych);
- hepatomegalia (u ok. 14% chorych);
- powiększenie innych narządów limfatycznych;
- zajęcie narządów pozalimfatycznych (u ok. 5% chorych).

Przebieg choroby jest różnorodny, w niektórych przypadkach jest od początku agresywny i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat lub rozpoczyna się od fazy łagodnego przebiegu, kończąc się zgonem po okresie 5 do 15 lat. U ok. 30% chorych PBL przebiega w całym okresie łagodnie, nie wymagając leczenia, z przeżyciem sięgającym 10-20 lat, czyli zbliżonym do populacji ogólnej biorąc pod uwagę wiek rozpoznania choroby (mediana 72 lata).

Stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoznania określa się przy użyciu klasyfikacji Raia lub klasyfikacji Bineta. (Tabela 132)

TABELA 132. KLASYFIKACJE STOPNIA ZAAWANSOWANIA PBL ORAZ PRZEWIDYWANA MEDIANA PRZEŻYCIA

Stopień zaawansowania		Definicja	Mediana przeżycia
KLASYFIKACJA RAI A			
0	NISKI*	Poziom limfocytów >15 x 10 ⁹ /l	> 10 lat
I	POŚREDNI*	Poziom limfocytów >15 x 10 ⁹ /l i limfadenopatia	> 8 lat
II		Poziom limfocytów >15 x 10 ⁹ /l i hepato- lub splenomegalia z/bez limfadenopatią	
III	WYSOKI*	Poziom limfocytów >15 x 10 ⁹ /l i anemia (Hb < 11 g/dl) z/bez limfadenopatią/organomegalia	6,5 roku
IV		Poziom limfocytów >15 x 10 ⁹ /l i małopłytkowość (poziom płytek krwi <100 x10 ⁹ /l) z/bez limfadenopatią/organomegalia	
KLASYFIKACJA BINETA			
A		Hg ≥ 10 g/dl, (6,21 mmol/l), poziom płytek krwi ≥ 100x10 ⁹ /l, zajęcie < 3 obszarów węzłów chłonnych	> 10 lat
B		Hg ≥ 10 g/dl, (6,21 mmol/l), poziom płytek krwi ≥ 100x10 ⁹ /l, zajęcie ≥ 3 obszarów węzłów chłonnych	> 8 lat
C		Anemia (Hb < 10 g/dl), małopłytkowość (poziom płytek krwi < 100x10 ⁹ /l)	6,5 roku

*Zmodyfikowana klasyfikacja Raia
Opracowanie własne na podstawie Eichhorst 2020

Poza stopniami zaawansowania choroby (B i C wg Bineta oraz I-IV wg Raia), wyróżnia się następujące niekorzystne czynniki rokownicze:

- zmiany cytogenetyczne – del(17p), del(11q),
- mutacja genu TP53,
- zwiększone stężenie lub aktywność markerów (LDH, β2-mikroglobulin),
- niezmutowany gen IGHV,
- zwiększona ekspresja CD38 >30%, ZAP-70 >20%,
- naciek szpiku kostnego (typ rozlany w trepanobiopsji), >80% limfocytów w biopsji aspiracyjnej,
- obecność leukocytozy >50 000/μl,

- obecność >10% prolimfocytów we krwi,
- podwojenie liczby limfocytów w czasie poniżej 12 miesięcy.

W leczeniu PBL stosuje się immunochemioterapię, terapię biologiczną, jak również, w wybranych, przypadkach przeszczepienie szpiku kostnego – jedyne postępowanie umożliwiające wyleczenie, skierowane do osób młodych, w dobrym stanie ogólnym, również z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (zwłaszcza przy oporności na fludarabinę). **U większości chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. W przypadku osób starszych, w gorszym stanie ogólnym, czy z chorobami współtowarzyszącymi, celem jest przede wszystkim poprawa jakości życia realizowana przez łagodne leczenie cytoredukcyjne/objawowe.** Postępowanie terapeutyczne jest wybierane w oparciu o ogólny stan sprawności uwzględniający choroby współistniejące, czynniki rokownicze (del(17p) lub/i mutację TP53), jak również cele, jakie chce się osiągnąć w przypadku indywidualnego pacjenta.

W Tabeli 133 zestawiono leki stosowane we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa z wyróżnieniem metodyki badań (także rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych. Zaznaczono również zalecenia ESMO 2020 w zakresie postępowania terapeutycznego w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Ponadto zestawiono informacje dotyczące statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

TABELA 133. CHARAKTERYSTYKA, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU PBL.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		Standard ESMO (10.2020)	AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA		SR	RP	
RYTUKSYMAB (MABTHERA/RITUXAN)	Roche/Genentech	uprzednio nieleczona lub R/R PBL w skojarzeniu z ChT	uprzednio nieleczona lub R/R CD-20 pozytywna PBL w skojarzeniu z FC	przeciwciała monoklonalne anti-CD20	2x RCT FC vs FC+RTX (FCR) Inne RTX+CHOP/FCM/PC/PCM/ BEND/KLA	PFS, OS , przeżycie wolne od objawów, ORR, CR, PR, nPR, DOR, DFS, TTNT CR, PFS	06.1998	10.1997	+	Nie dotyczy	Nie dotyczy	+
ALEMTUZUMAB (MABCAMPATH/CAMPATH)	Genzyme	B-PBL, w przypadku gdy schematy oparte na F są nieodpowiednie	B-PBL w monoterapii	przeciwciała monoklonalne anti-CD52	RCT ALEM vs CHL 3x jednoramienne ALEM	PFS, ORR, CR, PR, DOR, TTNT, MRD(-) ORR, DOR, TTR, PFS, OS	07.2001 (wycofany 08/2012)	07.2001	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy	-
OFATUMUMAB (ARZERRA)	Novartis	uprzednio nieleczona PBL w skojarzeniu z CHL lub BEND, u pacjentów którzy nie kwalifikują się do leczenia F	uprzednio nieleczona PBL w skojarzeniu z CHL, u pacjentów dla których leczenie F jest nieodpowiednie	przeciwciała monoklonalne anti-CD20	COMPLEMENT 1, RCT OFA+CHL vs CHL OMB115991, jednoramienne OFA+BEND	PFS, ORR, CR, DOR ORR, CR, MRD(-)	04.2010 (brak ważnego pozwolenia dopuszczenia do obrotu)	10.2009	+	+	-	-
		nawrotowa PBL w skojarzeniu z FC	nawrotowa lub postępująca PBL, u pacjentów którzy uzyskali CR/PR po ≥2. liniach leczenia		OMB110913, RCT OFA+FC vs FC	PFS, ORR, TTNT, TTP						
		PBL oporna na leczenie F i ALEM	PBL oporna na leczenie F i ALEM		Jednoramienne OFA OMB114242, RCT OFA vs TPC	ORR, CR, OS, PFS, DOR, TTNT PFS						
OBINUTUZUMAB (GAZYVARO/GAZYVA)	Roche/Genentech	uprzednio nieleczona PBL w skojarzeniu z CHL, u pacjentów u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce F	uprzednio nieleczona PBL w skojarzeniu z CHL	przeciwciała monoklonalne anti-CD20	CLL11, RCT OBI+CHL vs RTX+CHL vs CHL	PFS, ORR, CR, MRD, EFS, TTNT, OS , QoL	07.2014	11.2013	+	-	-	+
IDELALIZYB (ZYDELIG)	Gilead	PBL w skojarzeniu z RTX lub OFA, u pacjentów którzy uprzednio otrzymywali ≥1. terapię, lub w 1. linii w del(17p) lub m(TP53), gdy nie można stosować innych terapii	nawrotowa PBL w skojarzeniu z RTX, u pacjentów u których RTX w monoterapii może być rozpatrywany z powodu chorób współistniejących	Inhibitor PI3Kδ	312-0116, RCT, DB IDE+RTX vs RTX+PLB 101-08/99, jednoramienne IDE+RTX GS-US-312-0119, RCT,OFA+IDE vs. IDE	PFS, QoL, ORR, LNR, OS ORR, CR, PR, DOR PFS , ORR,OS,LNR,CR, PFS w grupie z del 17/mutacją TP53	09.2014	07.2014	+	-	-	-

TABELA 133. C.D.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		Standard ESMO (09.2016)	AOTMiT		Referencja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA		SR	RP	
IBRUTYNIB (IMBRUVICA)	Janssen	Dorośli pacjenci z z wcześniej nie leczoną PBL (monoterapia lub w skojarzeniu z OBI)- Dorośli pacjenci z PBL, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej 1 terapię w (monoterapia lub w skojarzeniu z BEND+RTX)	PBL oraz PBL z obecnością del(17p)	inhibitor BTK	PCYC-1115-CA, RCT (IBR vs CHL) PCYC-1130-CA, RCT (IBR+OBI vs CHL+OBI) RESONATE, RCT IBR vs OFA (po progresji -> IBR) CLL3001, RCT (IBR+BR vs PL+BR)	ORR, PR, TTR, DOR PFS, OS, ORR	10.2014	02.2014	+	+ 04.2019 (bez del13 i/lub TP53) 06.2017	+ 04.2019 (bez del13 i/lub TP53)	+**
WENETOKLAKS (VENCLEXTA/VENCLYXTO)	AbbVie	PBL z obecnością del(17p) lub m(TP53), u pacjentów u których leczenie inhibitorem BCR jest nieodpowiednie lub nie powiodło się	Dorośli pacjenci z PBL, monoterapia, w skojarzeniu z OB.1 lub z RTX	Inhibitor białka antyapoptotycznego BCL-2	M13-982, jednoramienne VEN	ORR, CR+CRi, PR, nPR, DOR, PFS, TTR, MRD(-)	12.2016	04.2016	+	-	-	+^^
		PBL bez obecności del(17p) lub m(TP53), u pacjentów u których nie powiodła się zarówno CIT jak i leczenie inhibitorem BCR			M14-032, nRCT VEN	ORR, CR+CRi, PR, nPR, PFS, TTR, MRD(-)				-	-	+^
		PBL u pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej jednej terapii, w skojarzeniu z rytuksymabem			MURANO (NCT02005471), RCT, VEN+RTX vs BEND+RTX	CR (IRC), ORR (IRC), OS, MRD, PFS, CR, (IRC), ORR (IRC), MRD				-	-	+&
		Uprzednio nieleczona PBL, w skojarzeniu z obinizumabem			CLL 14 (NCT02242942), RCT VEN+OBI vs OBI+CHL	PFS, ORR, OS, MRD (-), DOR, EFS, najlepsza uzyskana odpowiedź				-	-	+&
AKALABRUTYNIB (CALQUENCE)	AstraZeneca AB	Dorośli pacjenci z wcześniej nieleczoną PBL – w monoterapii oraz w skojarzeniu z obinizumabem	Dorośli pacjenci chorujący na PBL	Selektywny inhibitor BTK	ACE-CL-007, RCT(OBI+CL; OBI+ACL, ACL)	PFS, ORR, TTNT, OS	5.11.2020	21.11.2019	+	+11.2021	+3.12.2021	-
		Dorośli pacjenci, u których zastosowano już co najmniej jedną linię leczenia			ACE-CL-309, RCT(ACL vs.RXT+IDE lub BEN+RTX)	PFS, BOR, DOR, TTNT,OS, zmiana w GFS						
DUWESYLIB (COPIKTRA)#	Secura Bio Limited	Nawrotowa lub oporna CLL po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii		Inhibitor kinazy fosfatydyloinazy 3(PI3K)	IP1145-07; RCT open-label; duwesylib vs ofatumumab	PFS, ORR, CR, PR, OR	27.01.2022	26.09.2021	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy	-

ALEM – alemtuzumab, BEND – bendamustyna, CHL – chlorambucyl, CHOP – cyklofosfamid + doxorubicyna + wincrystyna + prednizolon, CIT – chemioimmunoterapia, F – fludarabina, FC – fudarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem, FCM – FCR – FC w skojarzeniu z rytuksymabem, IBR – ibrutynib, IDE – idelalizyb, KLA – kladrybina, OBI – obinutuzumab, OFA – ofatumumab, PC – , PCM – , PLB – placebo, RTX – rituximab, VEN – wenetoklaks.
 B-PBL – przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa, inhibitor BTK – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona , DB – podwójnie zasłepione (ang. double blind), inhibitor BCR – inhibitor szlaku sygnałowego receptora komórek B, LNR – proporcja pacjentów, którzy uzyskali ≥ 50% zmniejszenie sumy iloczynów największych prostopadłych średnic zmian wybranych jako wskaźnikowe, nPR – (ang. nodular partial response).
 *W ramach programu lekowego B.79. „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem”.
 **W ramach programu lekowego B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową”.
 ^W ramach programu lekowego B.103 (pacjenci z PBL z/bez del 17 i/lub mTP53)
 ^^W ramach programu lekowego B.103 (Co najmniej 3. linia leczenia (po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem)+ del17p/mTP53
 # Lek znajduje się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych we wskazaniu PBL

Dla leków onkologicznych punktem końcowym wykazującym korzyści kliniczne wciąż pozostaje OS, jednak ze względu na coraz wyższą skuteczność terapii stosowanych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia oraz dłuższe przeżycie pacjentów, okres obserwacji w celu uzyskania wyników coraz bardziej się wydłuża. W randomizowanym badaniu klinicznym CLL8 (Hallek 2010, w ramach którego porównano skuteczność leczenia FC względem terapii złożonej FC z rytuksymabem (FC vs FCR), 3-letni OS wynosił odpowiednio 83% i 87%, a mediana OS nie została osiągnięta. W kolejnej analizie pośredniej po 5,9-letnim okresie obserwacji mediana OS wciąż nie została osiągnięta dla FCR. Powyższy przykład potwierdza konieczność przyjęcia długiego okresu obserwacji w celu wykazania różnic w przeżyciu całkowitym w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem chorych na PBL.

PFS jest obecnie uważany za odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy stosowany w celu wykazania klinicznie istotnych korzyści pacjenta w randomizowanych badaniach III fazy we wskazaniu PBL. Jednak dla tego typu punktu końcowego ramy czasowe dla osiągnięcia istotnych statystycznie i klinicznie wyników badań kluczowych wymaganych w procesie rejestracji nowych terapii we wcześniejszych liniach leczenia sięgają nawet ponad 5 lat.

W celu rozwijania skutecznych sposobów leczenia, będących odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z PBL, konieczne jest znalezienie alternatywy dla obecnie stosowanych punktów końcowych związanych z czasem do zdarzenia, tak aby istniała możliwość określenia skuteczności we wcześniejszym punkcie czasowym.

W wytycznych EMA 2014, podkreśla się, że w przypadku ewentualnego nawrotu choroby po osiągnięciu całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentów chorych na PBL, obecna powinna być niewykrywalna na poziomie klinicznym i morfologicznym choroba resztkowa. Z tego powodu jakość uzyskanej CR powinna zostać poddana również ocenie pod kątem braku minimalnej choroby resztkowej. Rozwój metod

diagnostycznych i poprawa w zakresie detekcji minimalnej choroby resztkowej na przestrzeni ostatnich 20 lat sprawił, iż aktualnie niski poziom MRD jest pożądanym i osiągalnym celem terapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Zgodnie z wytycznymi EMA 2014, MRD jest obiektywną miarą stanu chorobowego, zdefiniowaną przez liczbę komórek nowotworowych pozostających we krwi obwodowej lub szpiku kostnym po leczeniu. W ujęciu ilościowym negatywny status MRD (MRD(-)) to wykrycie mniej niż 1 komórki zmienionej nowotworowo na 10 000 leukocytów (poziom MRD <10⁻⁴). Pomimo, że MRD wciąż nie jest szeroko wystandaryzowanym pomiarem, istnieją dwie metody analityczne umożliwiające ocenę statusu MRD na wymaganym poziomie wykrywalności (*threshold*) - ilościowy pomiar PCR w czasie rzeczywistym oraz co najmniej 4-kolorowa cytometria przepływowa. Druga z nich ze względu na łatwość i szybkość jej wykonania jest stosowana powszechniej. Zaleca się, aby w pierwszej kolejności dokonywać oceny we krwi obwodowej i przy negatywnym MRD potwierdzać jego wynik oceną próbki szpiku kostnego.

Przyjmuje się, że w przypadku progresji choroby, odpowiedź na leczenie jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia. Kluczowym czynnikiem trwałej remisji jest uzyskanie jak najgłębszej redukcji liczby komórek nowotworowych, a nie schemat leczenia, którym ta redukcja była indukowana. Dostępność danych odnośnie MRD wkrótce po leczeniu jest ważna, ponieważ w przypadku coraz skuteczniejszych schematów leczenia mediana PFS jest osiągnięta po długim okresie obserwacji.

W przeglądzie systematycznym Wesson 2022 dokonano analizy badań klinicznych zarejestrowanych w bazie clinicaltrials.gov w latach 2015-2020 dla nowotworów hematologicznych. Wśród 53 RCT dotyczących wskazania CLL, 3 (6%) z nich jako główny punkt końcowy wskazywały klinicznie istotne punkty końcowe (tzn. całkowite przeżycie i jakość życia), a ponad 50 (94%) badań opartych było na surogatowych punktach końcowych.

Negatywny status minimalnej choroby resztkowej po zakończeniu leczenia jest silnym czynnikiem predykcyjnym dla PFS oraz OS, niezależnie od typu i linii leczenia oraz czynników ryzyka (del(17p), del(11q), m(TP53), niezmutowany IGHV). Bez względu na rodzaj zastosowanego leczenia, w przypadku pacjentów z negatywnym statusem MRD, nie zaobserwowano różnic w zakresie PFS i OS. **Przykładem mogą być wyniki randomizowanego badania klinicznego CLL8 (Bottcher 2012, w ramach którego porównano skuteczność leczenia FC względem terapii złożonej FC z rytuksymabem (FC vs FCR). W niewyselekcjonowanych grupach pacjentów pozytywny status MRD ($\geq 10^{-4}$) jest powiązany z około 2-letnią medianą PFS, podczas gdy MRD(-) ($< 10^{-4}$) koreluje z medianą PFS wynoszącą 6 lat.**

Na podstawie dostępnych danych literaturowych wytyczne FDA także podają, że negatywny status MRD u pacjentów z PBL wiąże się z poprawą w zakresie PFS i OS u pacjentów poddanych chemioimmunoterapii, bez względu na okres remisji lub charakterystykę pacjenta przed leczeniem.

TABELA 134. WYKORZYSTANIE MRD W PROCESIE ROZWOJU LEKÓW ORAZ PRODUKTÓW BIOLOGICZNYCH WE WSKAZANIACH HEMATOONKOLOGICZNYCH W ŚWIETLE WYTYCZNYCH FDA

MRD jako biomarker wg wytycznych FDA (2020)	
Biomarker diagnostyczny	Biomarker stosowany do wykrywania lub potwierdzenia obecności choroby lub stanu zdrowia lub do ustalenia podtypu choroby.
Biomarker prognostyczny	Biomarker stosowany do identyfikowania prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia klinicznego, nawrotu lub postępu choroby u pacjentów z chorobą lub stanem chorobowym, który jest przedmiotem zainteresowania. Biomarker prognostyczny informuje o naturalnej historii choroby u konkretnego pacjenta przy braku interwencji terapeutycznych.
Biomarker predykcyjny	Biomarker, który informuje o prawdopodobieństwie uzyskania konkretnego efektu (np. uzyskanie remisji w wyniku określonego sposobu leczenia).
Biomarker do oceny skuteczności leczenia	Biomarker, który służy do wykazania, że wystąpiła odpowiedź na leczenie po zastosowaniu interwencji terapeutycznej.
Biomarker monitorujący	Biomarker stosowany do wykrywania zmiany stopnia lub zakresu choroby.

MRD w PBL powinno być określane jedynie u pacjentów z CR, na podstawie oceny odpowiedzi po zakończeniu leczenia (ang. end-of-treatment response).

Najnowsze wytyczne FDA 2020 wskazują, że MRD może odzwierciedlać odpowiedź pacjenta na leczenie lub być wykorzystywane jako narzędzie prognostyczne w celu oceny nawrotu choroby. (Tabela 134)

Walidacja MRD(-) jako zastępczego punktu końcowego wymaga, aby efekty leczenia w oparciu o ten marker mogły wyjaśnić ilościowo efekty leczenia w zakresie PFS. Uznaje się jednak, że dostępne dowody jakościowe są wystarczająco przekonujące, aby negatywny status choroby resztkowej był wykorzystywany jako surogatowy punkt końcowy w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (EMA 2014). Różnice w zakresie wskaźników odpowiedzi z negatywną chorobą resztkową mogą stanowić podstawowy dowód korzyści klinicznych w celu uzyskania wczesnego dopuszczenia do obrotu. Podkreśla się, że dodatkowa wartość kliniczna, powinna być potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych we wskazaniu PBL, zaprojektowanych, aby wykazać przewagę (*superiority*) w zakresie PFS pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych warunków (Tabela 135).

Wymaga się, aby korzyść/ryzyko związana ze stosowaniem terapii eksperymentalnej była dobrze scharakteryzowana w PBL oraz aby dane te potwierdzały przewagę nowej terapii nad powszechnie stosowanymi w leczeniu PBL.

Wytyczne ESMO 2017 potwierdzają znaczenie MRD, wykrywanie minimalnej choroby resztkowej przy wykorzystaniu 4-kolorowej cytometrii przepływowej ma silne znaczenie prognostyczne. Pacjenci z negatywnym statusem MRD po leczeniu wykazują dłuższy czas trwania odpowiedzi oraz przeżycia całkowitego. Kliniczne konsekwencje dla dodatniego statusu MRD po terapii nie są znane. Wyjątek stanowią pacjenci po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, u których status MRD może sygnalizować potrzebę redukcji terapii immunosupresyjnej lub wdrożenia przeciwnowotworowego leczenia podtrzymującego. W związku z powyższym, ocena MRD nie jest ogólnie zalecana do monitorowania stanu po terapii poza badaniami klinicznymi.

W opracowaniu Owen 2017 przedstawiono kluczowe badania, które demonstrowały związek negatywnego statusu MRD z poprawą wyników PFS i OS w porównaniu z pacjentami z MRD(+) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Zestawiono stosowany schemat leczenia w badaniu, metodę pomiaru MRD, zastosowany punkt odcięcia w celu określenia statusu minimalnej choroby

resztkowej, liczbę pacjentów, którzy osiągnęli MRD(-) oraz wyniki w zakresie PFS i OS w porównaniu dla grup pacjentów z różnym poziomem MRD. (Tabela 136)

TABELA 135. WYTYCZNE DOTYCZĄCE WYKORZYSTANIA MRD JAKO PUNKTU KOŃCOWEGO W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU PBL

Zakres	Warunki wykorzystania MRD jako zastępczego punktu końcowego
KONSTRUKCJA BADANIA I WYNIKI	różnice we współczynnikach odpowiedzi MRD pomiędzy ramionami badania klinicznego są wystarczające, aby przewidzieć, że pojawią się istotne korzyści kliniczne w zakresie PFS dla dłuższego okresu obserwacji
	potwierdzenie korzyści PFS zostanie uzyskane w dalszej analizie, przy czym badanie będzie prospektywnie wzmacniane (włączanie kolejnych pacjentów) dla osiągnięcia tego celu
	analiza statystyczna MRD będzie uprzednio zaplanowana, a plan analizy powinien jasno precyzować w jaki sposób MRD oraz PFS są oceniane
	w przypadku wczesnego zatwierdzenia do obrotu w oparciu o współczynnik odpowiedzi MRD, od posiadacza pozwolenia wymaga się analizy PFS w uzgodnionych ramach czasowych
	pacjenci powinni być obserwowani do oceny przeżycia całkowitego
	wszyscy pacjenci z kliniczną CR powinni zostać poddani ocenie MRD
	schemat leczenia dla ramienia kontrolnego jest wybrany zgodnie z kryteriami określonymi w głównych wytycznych przeciwnowotworowych
	DEFINICJA I METODA MRD
w laboratoriach zapewniających pomiar MRD w PBL wymagany jest system kontroli jakości	
pomiar MRD powinien zostać przeprowadzony w końcowej fazie oceny odpowiedzi na leczenie (około 3 miesiące po zakończeniu leczenia) w celu odzwierciedlenia pełnego efektu leczenia	
negatywny status MRD powinien być rozpatrywany jako proporcja komórek nowotworowych $<10^{-4}$	
współczynnik odpowiedzi MRD definiuje się jako stosunek pacjentów w populacji ITT (intention-to-treat), którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie oraz MRD(-) po indukcyjnym leczeniu PBL	

TABELA 135. C.D.

Zakres	Warunki wykorzystania MRD jako zastępczego punktu końcowego
KONSTRUKCJA BADANIA I WYNIKI	pacjenci z brakiem oceny MRD lub z pozytywnym statusem MRD są rozpatrywani jako pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi MRD
DODATKOWE ZALECENIA	
	zaleca się przeprowadzenie analizy rozpoznawczej przy użyciu różnych punktów odcięcia dla negatywnego statusu MRD, pośród pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź, jak również częściową odpowiedź na leczenie
	w celach rozpoznania rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci odpowiadający na leczenie (również PR) zostali ocenieni pod względem statusu MRD przynajmniej z krwi obwodowej
	należy badać korelację pomiędzy MRD uzyskaną z krwi obwodowej oraz szpiku kostnego, ocena MRD ze szpiku kostnego nie posiada wartości informacyjnej dla pacjentów z MRD z krwi obwodowej $>10^{-2}$
	pacjenci, którzy zostali poddani przeszczepowi allo-SCT, powszechnie osiągają pozytywny wynik MRD we wczesnej ocenie, prawdopodobnie z powodu opóźnionego działania przeszczepu (efekt nie jest natychmiastowy) MRD(-) może zostać osiągnięty kilka miesięcy po allo-SCT
OBSZARY NIEPEWNOŚCI	
	kinetyka MRD może być bardziej znacząca niż pojedyncza ocena, ponieważ jest to zmiana (wzrost) MRD w czasie, a nie jedynie ocena uciążliwości choroby, ewentualnie prowadząca do nawrotu
	znaczenie prognostyczne oceny MRD dla terapii indukcyjnej nie jest znane, dotyczy to w szczególności dostosowywania wyboru leczenia w zależności od współczynnika odpowiedzi MRD, w celu skrócenia czasu trwania leczenia, a następnie redukcji toksyczności
	w oparciu o dostępne dowody trudno określić czy możliwa jest poprawa wyników w dłuższym horyzoncie czasowym, jeśli ocena MRD jest wykorzystywana do prowadzenia terapii, zarówno w celu poprawy jakości odpowiedzi, jak i zapobiegania nawrotowi choroby w oparciu o ponowne pojawienie się choroby resztkowej

Opracowanie własne na podstawie EMA 2014, EMA 2015

TABELA 136. KLUCZOWE BADANIA PRZEDSTAWIAJĄCE ZWIĄZEK MRD Z PFS I OS W LECZENIU PBL

Autor	Leczenie	Liczba pacjentów z badanym MRD (% z MRD(-))	Punkt odjęcia MRD (threshold), metoda	PFS			OS		
				Mediana [mies.] (MRD(-) vs MRD(+))	HR	p	Mediana [mies.] (MRD(-) vs MRD(+))	HR	p
PIERWSZA LINIA LECZENIA PBL									
FRASER 2016 [472] (HELIOS)	IBR+BR vs BR wyniki dla (IBR+BR)	IBR+BR: 89 (18) BR: 289 (4,8)	10-4, FLC z PB/BM	2-letni PFS: 91,5% vs 75,0% (niska vs wysoka)	-	-	-	-	-
KOVACS 2016 [490]	FC/FCR/BR	CR: 186 (33,6) PR: 161 (29,1)	10-4, FLC z BM	60,7 (CR)/54,2 (PR) vs 35,4 (CR)/20,7 (PR)	1,99 (MRD(+)) vs MRD(-) CR)	PB: 0,004	NR (CR,PR) vs NR (CR), 72,1 (PR)	0,92 (MRD(+)) vs MRD(-) CR)	0,853 (PB)
KWOK 2016 [473]	różne terapie	55 (41)	10-4, FLC z BM	7,6 vs 3,3 roku (MRD 0,01- 1%), 2 lata (MRD >1%)	-	<0,001	10,6 vs 5,3 roku (MRD 0,01-1%), 3,6 roku (MRD >1%)	-	<0,001
ABRISQUETA 2016 [474]	R+FCM	PB: 45 (76) BM: 35 (55)	10-4, FLC z PB/BM	4 lata 4-letni PFS: 89,5 vs 27	-	<0,001 (niska vs umiarkowana vs wysoka)	NR	NR	NR
FARREN 2015 [475]	różne terapie	11 (11)	10-4, FLC z PB/BM	EFS: 16 vs 63	6,17	<0,001	-	-	-
STRATI 2014 [476]	FCR	161 (43)	10-4, FLC z BM	NR	0,1	0,03	NR	0,6	0,02
GOEDE 2014 [477] (CLL11)	OBI+CLB vs RTX+CLB (wyniki dla OBI+CLB)	PB: 231 (38) BM: 133 (20)	10-4, FLC z PB/BM	NR vs 19,4	-	-	NR	-	-
SANTACRUZ 2014 [478]	różne terapie	44 (17)	10-4, FLC z PB/BM	TFS: 76 vs 40	3,28	<0,001	108 vs 113	2,13	0,014
BOTTCHER 2012 [468] (CLL8)	FC/FCR	141 (49) (MRD<10- 4)	10-2 i 10-4, FLC z PB/BM	15 (wysoka: >10-2) vs 41 (umiarkowana: ≥10-4 do <10-2) vs 69 (niska: <10-4)	2,49 (umiarkowana vs niska), 14,7 (wysoka vs niska)	<0,0001	NR (niska) vs 48,4 (wysoka)	8,29 (niska vs wysoka)	<0,0001
FISCHER 2012 [479]	BR	PB: 45 (57,8) BM: 7 (29,2)	10-2 i 10-4, FLC z PB/BM	12 (wysoka) 32 (umiarkowana) NR (niska)	-	-	NR (niska) vs 23,2 (wysoka)	-	-
LAMANNA 2009 [480]	FCR	12 (33)	ASO IGHV PCR 10-5	NR vs 35	-	0,007	NR vs 35 5-letnie: 92% vs 33%	-	0,0008
MALOUM 2009 [481]	FC	21 (64)	10-4, FLC z PB	poprawa DFS	-	<0,001	brak różnic	-	-
BOSCH 2008 [482]	FCM	18 (41)	10-4, FLC, PCR z PB/BM	MRD+CR < MRD-CR	-	0,2	-	-	-
OPORNA/NAWROTOWA PBL									
PETTIT 2012 [483] (CLL206)	ALEM + HDMP	9 (33)	10-4, FLC z BM	23,5 vs 9,9	0,181	0,009	NR vs 19,5	0,510	0,279
MORETON 2005 [470]	ALEM	18 (20)	10-5, FLC z BM	TFS z CR: NR vs 20	-	0,0001	CR: NR vs 41	-	<0,0007
WIERDA 2005 [484]	FCR	32 (38)	10-5, FLC z BM	TTP: 44 vs 27	-	-	-	-	-
ALLO-SCT									
LOGAN 2013 [485]	allo-SCT	21 (68) z pacjentów z odpowiedzią po 12 mies. po allo- SCT	IG-HTS, z PB	50-mies. PFS: 93% vs 38% 1-roczyzny DFS: 86% vs 20% 9,0	9,0	<0,0001	-	-	-

Autor	Leczenie	Liczba pacjentów z badanym MRD (% z MRD(-))	Punkt odcięcia MRD (threshold), metoda	PFS			OS		
				Mediana [mies.] (MRD(-) vs MRD(+))	HR	P	Mediana [mies.] (MRD(-) vs MRD(+))	HR	P
ALLO-SCT									
DREGER 2010 [486]	allo-SCT	39 (69)	10-4, 4-kolor. FLC z BM (12 mies.)	-	EFS: 0,13 (MRD(-))	0,013	-	-	-
FARINA 2009 [487] (CLL3X)		CR: 29 (48)	10-6-10-7, ASO IGHV PCR z BM (6 i 12 mies.)	2-letni DFS (6 mies.): 93% vs 46% 2-letni DFS (12 mies.): 100% vs 57%	-	0,012 0,037	-	-	-
MORENO 2006* [488]		22 (59)	10-4, 3- lub 4-kolor. FLC (3-6 mies.)	75 vs 16	-	<0,001	-	-	-
		17 (29)	10-5, ASO IGHV RQ-PCR	NR vs 19	-	0,02	-	-	-

Opracowanie własne na podstawie Owen 2017, Thompson 2016

*15 pacjentów, którzy przeszli allo-SCT mieli wyniki niewystarczające na ocenę MRD w OS. Przedstawiono dane dla pacjentów poddanych allo-SCT.

ALEM – alemtuzumab, allo-SCT – , ASO – (ang. *allele-specific oligonucleotides*), BM – szpik kostny, BR – bendamustyna + rytuksymab, FLC – cytometria przepływowa (ang. *flow cytometry*), FCM – , FCR – fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab, HDMP – wysokie dawki metyloprednizonu, IBR – ibrutynib, IG-HTS – NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), PB – krew obwodowa, TFS – przeżycie wolne od leczenia (ang. *treatment free survival*)

W przypadku oceny statusu minimalnej choroby resztkowej jako niezależnej zmiennej, okazało się, że jest najważniejszym czynnikiem predykcyjnym PFS i OS, niezależnie od osiągnięcia CR, typu stosowanej terapii, innych czynników predykcyjnych oraz charakterystyki wyjściowej pacjenta.

Kolejne zestawienie prezentuje wyniki przeglądu Thompson 2017, w którym przedstawiono istotne dane kliniczne dotyczące MRD w aktualnych schematach leczenia (chemioterapia i chemioimmunoterapia, w tym FCR, BR oraz leki typu przeciwciała anti-CD20, takich jak obinutuzumab). (Tabela 137)

Biorąc pod uwagę powyższe zestawienie, wyniki w populacji leczonej chemioterapią lub chemioimmunoterapią sugerują, że MRD(-) wskazuje na korzystniejsze prognozy w zakresie PFS i OS. Wszyscy pacjenci z MRD(-), z PR u których wykazano resztkową limfadenopatię uzyskali lepsze wyniki względem pacjentów z MRD(+), z CR lub PR. **Jednocześnie największe korzyści kliniczne uzyskano u pacjentów z MRD(-), którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie.** Wpływ negatywnego statusu MRD w grupie z PR obserwowano również w przypadku innych terapii opartych na fludarabinie. **Podkreślono, że dla pacjentów z PR różne zakresy choroby resztkowej (np. śledziona, szpik kostny, węzły chłonne) mogą wpływać na znaczenie prognostyczne statusu MRD.**

Pacjenci leczeni bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem wykazujący częściową odpowiedź na leczenie z resztkową splenomegalią oraz MRD(-) uzyskiwali dłuższy PFS w porównaniu do pacjentów z MRD(+) z CR (HR=0,4; 95%CI: 0,22; 0,71). Jednak w przypadku pacjentów z MRD(-) i PR, u których stwierdzono resztkową limfadenopatię wykazano krótszy PFS niż w grupie MRD(+) z całkowitą odpowiedzią na leczenie (HR=2,6; 95%CI: 1,53; 4,40).

Autorzy opracowania wskazują, że pomimo widocznego związku MRD(-) z korzyściami klinicznymi w zakresie PFS i OS, wskaźnik MRD wymaga prospektywnego zwalidowania. Biorąc pod uwagę heterogeniczność aspektów biologicznych oraz terapii stosowanych w PBL, wspomniana walidacja powinna być specyficzna, minimalna choroba resztkowa powinna być oceniana u pacjentów, którzy uzyskali zarówno CR, jak i PR.

We wspomnianym już randomizowanym badaniu CLL8, porównującym terapię FCR do FC u uprzednio nieleczonych pacjentów z PBL, MRD było oceniane przy pomocy 4-kolorowej cytometrii przepływowej u 493 pacjentów spośród 817 wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. [483] Pacjenci zostali przyporządkowani do trzech grup ze względu na wyniki ilościowe badania: niski poziom MRD (<10-4), umiarkowany poziom MRD (≥10-4 do <10-2) oraz wysoki poziom MRD (≥10-2). Według ostatecznej oceny 141 (49%), 104 (36%) oraz 45 (16%) pacjentów zostało zakwalifikowanych odpowiednio do grup związanych ze statusem MRD. **Pacjenci, którzy uzyskali**

negatywny status MRD osiągnęli dłuższe PFS w porównaniu do pacjentów z grupy pośredniej (HR=2,49; 95%CI: [1,18; 3,16]; p<0,0001), jak również w porównaniu do pacjentów z wysokim poziomem MRD (HR=14,69; 95%CI [9,43; 22,88]; p<0,0001). Wykazano również korelację MRD(-) z wydłużeniem OS, w porównaniu do MRD(+) (HR=8,27; 95%CI: [4,51; 15,16]; p<0,0001). Wyniki badania wskazały na korelację negatywnego statusu MRD z poprawą w zakresie PFS i OS, co ważne poprawa widoczna jest bez względu na zastosowaną terapię (FCR vs FC), czy pierwotnie obecne czynniki ryzyka.

Większość badań, których celem było określenie korelacji MRD z przeżyciem wolnym od progresji lub przeżyciem całkowitym, zostało przeprowadzonych z wykorzystaniem chemioterapii, jednak w ostatnim czasie pojawiają się również doniesienia dla nowych terapii lekowych.

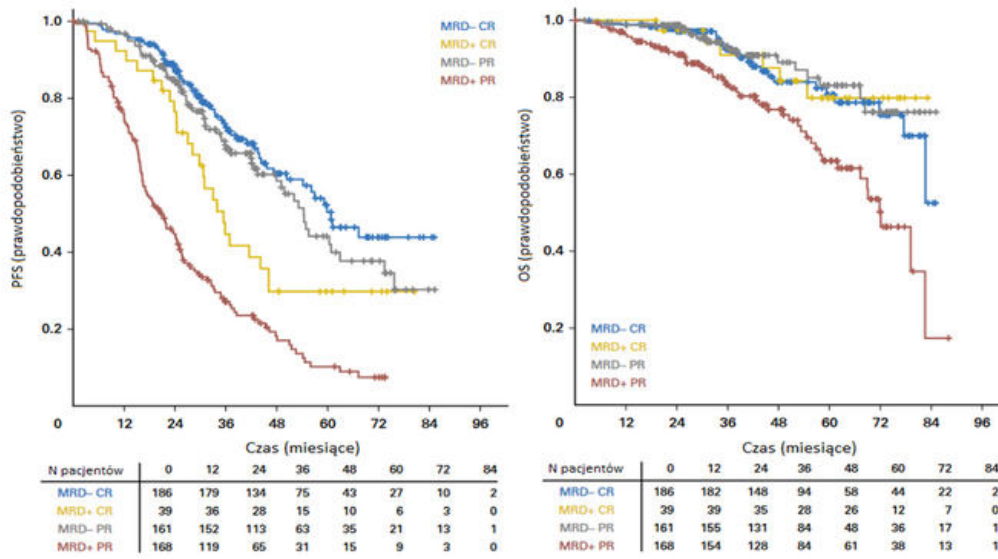
Ważnych wniosków dostarczyło również badanie CLL11, w którym obserwowano 781 uprzednio nieleczonych pacjentów poddanych leczeniu chlorambucylem w monoterapii (CLB), rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem (RTX+CLB) lub obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CLB). Badanie MRD wykazało negatywny status u 133 pacjentów (20%) przy pomiarze ze szpiku kostnego oraz 231 pacjentów (38%) z krwi obwodowej. **Wykazano dłuższe przeżycie wolne od progresji pacjentów z MRD(-) leczonych OBI+CLB (nie osiągnięto mediany PFS). Mediana PFS dla MRD(+) wyniosła 19,4 miesiąca.**

TABELA 137. KLUCZOWE BADANIA PRZEDSTAWIAJĄCE ZWIĄZEK MRD Z PFS I OS W LECZENIU PBL CHEMIOTERAPIĄ ORAZ CHEMIOIMMUNOTERAPIĄ

Autor (badanie)	Leczenie	Odsetek MRD(-)	Związek z PFS	Związek z OS	Inne kluczowe wnioski
GOEDE 2014 [477] (CLL11)	OBI+CLB vs RTX+CLB	wyższy dla OBI+CLB niż dla RTX+CLB BM: 19,5% vs 2,6% PB: 37,7% vs 3,3%	PFS dłuższy dla pacjentów z MRD(-) nie przedstawiono analizy statystycznej ani niezależnego związku między statusem MRD a PFS lub OS	-	-
HILLMEN 2015 [492] (COMPLEMENT-1)	CLB vs CLB+OFA	wyższy dla CLB+OFA niż dla CLB BM: 2% vs 0% PB: 8% vs <1%	PFS dłuższy dla grupy CLB+OFA, jednak nie osiągnięto mediany PFS dla grupy z MRD(-)	nie osiągnięto mediany OS (28,9 mies. Mediana okresu obserwacji)	-
BOTTCHER 2012 [468] (CLL8)	FC vs FCR	wyższy dla FCR niż dla FC BM: 44% vs 35% PB: 44% vs 28%	PFS dłuższy dla grupy z niskim MRD (68,7 mies.) niż dla umiarkowanego MRD (40,5 ± 3,1 mies.) oraz dla grupy z wysokim MRD (15,4 ± 1,3 mies.)	krótszy OS dla grupy z wysokim MRD niż dla umiarkowanego i niskiego MRD (nie osiągnięto)	brak różnic dla różnych schematów leczenia dla tych samych statusów MRD sugeruje niezależność związku bez względu na terapię
KOVACS 2016 [492] (CLL8 I CLL10)	FC vs FCR; FCR vs BR	PB: CR: 33,6% PR: 29,1%	mediana PFS: CR: 61 mies. PR: 54 mies.	nie osiągnięto mediany OS dla CR, ani dla PR	status MRD jest bardziej znaczącym predyktorem dla PFS i OS niż status odpowiedzi (CR, PR); MRD(+), del(17p), niezmutowany IGHV ma negatywny wpływ na PFS, OS
STRATI 2014 [476]	FCR w 1. linii	Po leczeniu: BM: 43,1%	MRD(-): Ogółem: 13,7 roku zmutowany IGHV: 79,8% (12,8-letni) niezmutowany IGHV: 16,3% MRD(+):Ogółem: 4 lata zmutowany IGHV: 36,9% (12,8-letni)	MRD(-): zmutowany IGHV: 87,2% (12,8-letni) MRD(+): zmutowany IGHV: 56,5% (12,8-letni) niezmutowany IGHV: nie wykazano różnic dla różnych statusów MRD	wpływ MRD(-) na PFS różni się od statusu mutacji IGHV, krótki PFS dla pacjentów z MRD(-) i niezmutowanym IGHV

Opracowanie Kovacs 2016 poddało łącznej analizie 554 pacjentów z dwóch randomizowanych badań klinicznych: CLL8 (FC vs FCR; 242 pacjentów) oraz CLL10 (FCR vs BR; 312 pacjentów). Celem było określenie wartości oceny statusu MRD z krwi obwodowej, przy jednoczesnym określeniu rodzaju odpowiedzi na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej zgodnie z iwCLL 2008. Pacjenci w grupach MRD(-) CR, MRD(-) PR, MRD(+) CR i MRD(+) PR na podstawie analizy punktów w czasie zakończenia leczenia uzyskali medianę PFS odpowiednio w przybliżeniu 61, 54, 35 oraz 21 miesięcy. (Wykres 70)

W Tabeli 138 zaprezentowano wyniki PFS i OS w podziale na grupy w zależności od statusu MRD oraz uzyskanej odpowiedzi klinicznej. Przeżycie wolne od progresji nie różniło się istotnie pomiędzy grupami MRD(-) z CR i PR (HR 1,24; 95%CI: [0,87; 1,78], p=0,228); jednak wykazano dłuższe PFS dla MRD(-) PR niż dla MRD(+) CR (p=0,48) oraz dla MRD(+) CR w porównaniu z MRD(+) PR (p=0,002). W porównaniu z MRD(-) CR jedynie pacjenci z MRD(+) PR charakteryzowali się istotnie krótszym OS (NR vs 72,1 miesiący; HR=2,38; 95%CI: [1,44; 3,94]; p=0,01).



Za Kovacs 2016 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

WYKRES 70. ANALIZA PUNKTÓW W CZASIE ZAKOŃCZENIA LEZENIA DLA PFS (Z LEWEJ) ORAZ OS (Z PRAWY) W ZALEŻNOŚCI OD STATUSU MRD W PBL ORAZ ODPOWIEDZI KLINICZNEJ

TABELA 138. WYNIKI PFS I OS W ZALEŻNOŚCI OD ODPOWIEDZI KLINICZNEJ I OCENY MRD W PBL

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów (odsetek [%])	PFS				OS			
		Mediana (mies.)	HR	95%CI	P	Mediana (mies.)	HR	95%CI	P
MRD(-) CR	186 (33,6)	60,7	-	-	-	NR	-	-	-
MRD(-) PR	161 (29,1)	54,2	-	-	-	NR	-	-	-
MRD(+ CR	39 (7,0)	35,4	-	-	-	NR	-	-	-
MRD(+ PR	168 (30,3)	20,7	-	-	-	72,1	-	-	-
PORÓWNANIE Z MRD(-) CR									
MRD(-) PR	-	-	1,24	0,87; 1,78	0,228	-	0,85	0,45; 1,61	0,612
MRD(+ CR	-	-	1,99	1,25; 3,18	0,004	-	0,92	0,37; 2,26	0,853
MRD(+ PR	-	-	4,27	3,14; 5,81	<0,001	-	2,38	1,44; 3,94	0,001

TABELA 138. C.D.

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów (odsetek [%])	PFS				OS			
		Mediana (mies.)	HR	95%CI	p	Mediana (mies.)	HR	95%CI	p
PORÓWNANIE Z MRD(+) CR									
MRD(-) PR	-	-	0,63	0,39; 1,00	0,048	-	0,93	0,36; 2,39	0,882
MRD(+) PR	-	-	2,00	1,30; 3,08	0,002	-	2,56	1,09; 6,00	0,031

Opracowanie własne na podstawie Kovacs 2016

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, ilościowy pomiar statusu MRD pozwala na lepsze przewidywanie PFS zarówno u pacjentów, którzy uzyskali PR, jak i CR, co wspiera zastosowanie wskaźnika MRD we wszystkich typach uzyskanej odpowiedzi na leczenie. W przeciwieństwie do resztkowej limfadenopatii, utrzymująca się splenomegalia nie wpływa na wyniki w grupie pacjentów z MRD(-), którzy osiągnęli PR.

Aktualne dowody kliniczne sugerują, że efekty leczenia w zakresie PFS mogą być prognozowane z wykorzystaniem pomiaru odpowiedzi MRD. Opracowano model przewidywania w celu wykorzystania MRD jako zastępczego punktu końcowego dla PFS. Zastosowano model metaregresji, który bazował na wynikach badań CLL8 (393 pacjentów), CLL10 (336 pacjentów) oraz CLL11 (474 pacjentów). **Zaobserwowano istotny statystycznie związek pomiędzy poprawą wskaźnika odpowiedzi MRD, a redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu (przy wzroście dla każdej jednostki logarytmicznej współczynnika odpowiedzi MRD, logarytm z HR dla PFS obniża się o -0,299; 95%CI [-0,441; -0,157]; p=0,0004). Przewidywania oparte na powyższym modelu metaregresji sugerują, że ryzyko progresji lub zgonu zmniejsza się wraz ze wzrostem wskaźnika odpowiedzi MRD, a większa różnica we wskaźniku odpowiedzi MRD koreluje z niższym HR PFS.**

Minimalna choroba resztkowa, jako zastępczy punkt końcowy powinna być nie tylko wartością prognostyczną dla specyficznego wyniku klinicznego, ale również wykazać, że efekt leczenia potwierdzony wartością surogatu (MRD) w wiarygodny sposób przekłada się na efekt terapeutyczny

wyrażony PFS. **Wyniki modelu przedstawionego w pracy Dimier 2015, wykazują na istotną korelację MRD z PFS w odniesieniu do chemioterapii. Sugeruje się również, że efekt kliniczny PFS może być przewidywany w oparciu o odpowiedź MRD. Model dostarcza dowodów wspierających wykorzystanie MRD jako zastępczego punktu końcowego dla PFS w przypadku leczenia PBL.**

W przypadku populacji z nawrotową/oporną (R/R) na leczenie postacią choroby, MRD(-) koreluje z wydłużeniem PFS niezależnie od uzyskanej odpowiedzi klinicznej w grupie pacjentów z del(17p) leczonych alemtuzumabem w skojarzeniu z wysokimi dawkami metylopednizolonu w porównaniu z grupą MRD(+) (23,5 vs 9,9 miesiące; HR=0,181; 95%CI: [0,50; 0,657]; p=0,009). Wykazano również poprawę TFS (z wykazaną CR) w grupie pacjentów leczonych ratunkowo przy zastosowaniu alemtuzumabu w monoterapii (NR vs 20 miesiące; 95%CI 3,59–36,41; p<0,001). Wśród pacjentów leczonych FCR dla grupy z MRD(-) wykazano poprawę TTP (44 vs 27 miesiące). W grupie pacjentów z del(17p) leczonym ALEM+HDMP udowodniono korelację MRD(-) z dłuższym OS (NR vs 19,5 miesiąca; HR=0,510; 95%CI 0,150; 1,725, p=0,279). **U pacjentów leczonych ALEM w monoterapii z negatywnym MRD mediana OS była znamienne dłuższa niż u pacjentów z MRD(+) ze wszystkimi typami odpowiedzi klinicznej (CR: NR vs 60 miesiące; PR: 70 miesiące; p=0,0007).**

Pomimo obiecujących wyników w leczeniu IBR pacjentów z R/R PBL, odsetek pacjentów, którzy uzyskują CR jest dość niski. Odpowiednie wykorzystanie IBR w skojarzeniu z innymi lekami może skutkować wyższym odsetkiem

uzyskanych pełnych odpowiedzi na leczenie, a tym samym MRD(-). Wykazano, że zastosowanie terapii złożonej IBR+RTX wiąże się z uzyskaniem statusu MRD(-) ze szpiku kostnego u 89% pacjentów. **Wyniki z 5-letniego okresu obserwacji wykazały, że udział procentowy pacjentów z CR (14% w nawrotowej PBL, 29% w pierwszej linii) rósł znacząco wraz z wydłużaniem okresu obserwacji pacjentów . Powyższe wskazuje na konieczność przyjęcia adekwatnego okresu obserwacji w celu oceny statusu MRD (w przypadku terapii IBR może być dłuższy względem chemioterapii).**

Wyniki leczenia inhibitorem BCL-2 (wenetoklaks) wskazują na skuteczność leczenia pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. W badaniu II fazy spośród 70 pacjentów, 45 pacjentów miało wynik statusu MRD z krwi obwodowej. Około 40% z nich uzyskało MRD(-) (18 z 45 pacjentów), dodatkowo 6 z 10 pacjentów z dostępnym wynikiem ze szpiku kostnego uzyskało negatywny status w tym zakresie. Wśród pacjentów z MRD(-) częściej uzyskiwano odpowiedź na leczenie. Wyniki metaanalizy Roberts 2016 wskazują, że współczynnik MRD(-) jest wyższy u pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem względem pacjentów poddanych monoterapii VEN. **W przypadku pacjentów z R/R PBL leczonych VEN w skojarzeniu z RTX negatywny status MRD uzyskano u 26 spośród 49 pacjentów z dostępną oceną MRD (53%). 2-letni PFS wyniósł 84%, przy czym nie raportowano związku MRD(-) z przeżyciem wolnym od progresji.**

Wskazuje się, że zastosowanie nowych terapii złożonych na wczesnych etapach postępowania terapeutycznego pozwoli osiągnąć wyższe odsetki MRD(-), a w dłuższym okresie obserwacji może wiązać się ze wzrostem odsetka pacjentów uzyskujących CR.

W publikacji Fürstenau 2019 przedstawiono wyniki badań klinicznych nad nowymi lekami w PBL. Wykazano, że u pacjentów, u których zastosowano terapię skojarzoną opartą na ibrutynibie lub wenetoklaksem uzyskano wysokie wskaźniki MRD(-). Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej. Również w publikacji Wierda 2021 uwzględniającej konsensus ekspercki dotyczący wykorzystania pomiaru MRD w praktyce klinicznej przedstawia katalog wyników badań klinicznych oceniających korelację pomiędzy wynikami MRD, a wynikami punktów końcowych zależnych od czasu. (Tabela 140)

Istotna wydaje się również weryfikacja wpływu badanej próbki (krew obwodowa vs szpik kostny) na wynik w zakresie statusu MRD oraz jego związek z korzyściami klinicznymi terapii. Powyższe dane są niezbędne do określenia siły korelacji statusu MRD z wynikami terapii z wykorzystaniem inhibitorów BTK i BCL-2 (ibrutynib, wenetoklaks). MRD jako surogatowy punkt końcowy jest w ostatnim czasie przedmiotem wielu rozważań. Niewątpliwie stanowi narzędzie pozwalające ocenić głębię remisji i ryzyko nawrotu choroby oraz jest ogólnie przyjętym wskaźnikiem korzyści długoterminowych związanych z wdrożonym postępowaniem terapeutycznym (PFS). Niski poziom MRD jest pożądanym i osiągalnym celem terapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Zgodnie z wytycznymi EMA 2014, MRD jest obiektywną miarą stanu chorobowego. Ocena MRD z pewnością ma wkład w rozwój nowych terapii w leczeniu PBL. (Tabela 141)

MRD może również stanowić wyznacznik możliwości przerwania leczenia. W ostatnich latach leczenie PBL uległo znacznej poprawie dzięki opracowaniu skutecznych schematów chemoimmunoterapii (CIT) oraz leków hamujących kinazy na szlaku BCR lub BCL2. Dodanie przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 do kombinacji opartych na fludarabinie lub do chlorambucylu pozwoliło na poprawę wyników przeżycia i MRD w niektórych grupach pacjentów. W przypadku technologii stosowanych w opornej i/lub nawrotowej postaci choroby, wprowadzenie ibrutynibu, idelalazybu i wenetoklaksu odegrało ważną rolę w poprawie wyników w zakresie PFS i OS wśród pacjentów z chorobą zaawansowaną. Niektóre technologie charakteryzują się bardzo wysoką skutecznością, która powoduje bardzo głębokie odpowiedzi wykraczające poza kliniczne kryteria odpowiedzi. Zatem decyzja o przerwaniu leczenia może zostać podjęta w przypadku wystąpienia głębokiej odpowiedzi na leczenie, tzn. stanu eradykacji minimalnej choroby resztkowej.

Wyniki badań dla wenetoklaksu (MURANO i CLL14), wskazują, że koncepcja określonego czasu trwania terapii jest możliwa i pozwala w populacji pacjentów z PBL na przerwanie leczenia poprzez eliminację MRD. Wykazano, że zastosowanie wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia przez okres 12 miesięcy wiązało się z uzyskaniem bardzo wysokiego odsetka przeżyć wolnych od progresji oraz uzyskaniem MRD (-) u ponad 70% chorych. W odniesieniu do populacji pacjentów z opornym/nawrotowym PBL, gdzie wenetoklaks podawano w

TABELA 139. OCENA MRD W BADANIACH KLINICZNYCH Z NOWYMI LEKAMI W LECZENIU PBL

Badanie	Populacja, N	Leczenie	Punkt odciążenia MRD (threshold), metoda	MRD(-), n/N (%)	
				Kohorta MRDa	Populacja ITTb
AHN ET AL 2018	TN (n=53), r/r (n=33)	Ibrutynib	, 10-4 FLC z PB	5/49 (10%)	5/86 (6%)
CRAMER ET AL 2017	TN (n=40), r/r (n=25)	(Bendamustyna), ibrutynib ofatumumab	10-4 FLC z PB	9/65 (14%)	9/66 (14%)
JAIN ET AL 2017	TN (n=4), r/r (n=36)	Ibrutynib, rytuksymab	10-4 FLC z PB	NA	2/40 (5%)
MORENO ET AL 2018	TN (n=113)	Ibrutynib, obinutuzumab	10-4 FLC z PB/BM	NA	39/113 (35%)
VON TRESCROW ET AL 2018	TN (n=30), r/r (n=31)	(Bendamustyna), ibrutynib, obinutuzumab	10-4 FLC z PB	29/61 (48%)	29/66 (44%)
CHANAN-KHAN ET AL 2016	r/r (n=289)	Ibrutynib plus BR	10-4 FLC z PB/BM	76/211 (36%)	76/289 (26%)
DAVIDS ET AL 2016	TN (n=35)	Ibrutynib plus FCR	10-4, FLC z BM	NA	29/35 (83%)
JAIN ET AL 2018	TN (n=42)	Ibrutynib plus FCG	10-4 FLC z BM	38/42 (90%)	38/43 (88%)
WIERDA ET AL 2018	r/r (n=285)	Wenetoklaks	10-4 FLC z PB	46/174 (26%)	46/285 (16%)
SEYMOUR ET AL 2018	r/r (n=194)	Wenetoklaks, rytuksymab	10-4 FLC/PCR z PB	121/167 (72%)	121/194 (62%)
CRAMER ET AL 2018	TN (n=35), r/r (n=31)	(Bendamustyna), wenetoklaks, obinutuzumab	10-4 FLC z PB	55/63 (87%)	55/66 (83%)
HILLMEN ET AL 2018	r/r (n=50)	Wenetoklaks, ibrutynib	10-4 FLC z PB	23/40 (58%)	NA
JAIN ET AL 2018	TN (n=80)	Wenetoklaks, ibrutynib	10-4, FLC z BM	17/25 (68%)	NA
ROGERS ET AL 2018	TN (n=25)	Wenetoklaks, obinutuzumab, ibrutynib	10-4, FLC z BM	18/23 (78%)	18/25 (72%)
PORTER ET AL 2015	r/r (n=23)	Anti-CD19 CAR T-cells (CTL019)	10-6 HTS z PB/BM	4/14 (29%)	4/18 (22%)
GAUTHIER ET AL 2018	r/r (n=17)	Anti-CD19 CAR T-cells (JCAR014), ibrutynib	10-4 FLC, 10-6 HTS z BM	Flow: 12/16 (75%); HTS: 10/16 (63%)	NA
GILL ET AL 2018	r/r (n=20)	Anti-CD19 CAR T- cells (CTL119), ibrutynib	10-6 HTS z BM	14/18 (78%)	14/20 (70%)
SIDDIQI ET AL 2018	r/r (n=10)	Anti-CD19 CAR T-cells (liso- cel)	10-4 FLC z BM	6/7 (86%)	6/10 (60%)

TABELA 140. BADANIA SŁUŻĄCE OCENIEKORELACJI POMIĘDZY STATUSEM MDR, A PUNKTAMI KOŃCOWYMI DOTYCZĄCYMI CZASU DO WYSTĄPIENIA ZDARZENIA, ŚRÓD PACJENTÓW CHOROJĄCYCH NA CLL

Badanie	Linia leczenia	Typ	N	Interwencja	Rodzaj analizy	Tkanka	Punkt końcowy	Wynik
EAGLE ET AL.	Pierwsza	Fazy 1/2	39	FR + len	Flow MRD3	PB	mPFS	76.1 vs 46.4 mies, P = 0.007
ABRISQUETA ET AL.	Pierwsza	Fazy 2	59	R-FCM	Flow MRD4	PBBM	4-letni PFS	PB: 89.5% vs 27% (P < 0.01)BM: 86% vs 60% (P = 0.027)
APPLEBY ET AL.	Pierwsza	Fazy 2	52	FCR	Flow MRD4	BM	mTTF	85.3 vs 59.2 mies (P = 0.0008)
FISCHER ET AL.	Pierwsza	Fazy 2	45	BR	Flow MRD4	PB	mEFSmOS	32.4 miesa vs 11.8 miesb vs NRC, P < 0.00123.2 miesa vs NRB vs NRC
FRANKFURT ET AL.	Pierwsza	Fazy 2	30	AlemR	Flow MRD4	BM	PFS	41.3 vs 16.9 mies (P = 0.026)
KAY ET AL.	Pierwsza	Fazy 2	52	RC+pent	Flow MRD2	PB	PFS	HR 0.22, P = 0.003
SHORT ET AL.	Pierwsza	Fazy 2	60	FCR3	Flow MRD2	PB	mTTP	Brak różnic istotnych statystycznie
STRATI ET AL.	Pierwsza	Fazy 2	161	FCR	Flow MRD4	BM	PFSOS	HR 0.1, P = 0.04HR 0.7, P = 0.05
THOMPSON ET AL.	Pierwsza	Fazy 2	300	FCR	Flow MRD4	PB/BM	mPFS	13.7 vs 4.0 lata
BÖTTCHER ET AL.	Pierwsza	Fazy 3	493	FCR vs CF	Flow MRD4	PB	PFSOS	HR 2.49, P < 0.0001HR 1.36, P = 0.36
GOEDE ET AL.	Pierwsza	Fazy 3	231	Ramię GClb	ASO-PCR	PB/BM	mPFS	NR vs 19.4 mies
GREI ET AL.	Pierwsza i druga	Fazy 3	263	CIT +/-R-utrzymanie	Flow MRD4	PB/BM	PFS	HR 0.4 dla PB MRD4, P < 0.0001HR 0.26 dla BM MRD4, P < 0.0001
KOVACS ET AL.	Pierwsza	Zebrane 3 fazy	554	FCR vs CFFCR vs BR	Flow MRD4	PB	mPFSmOS	60.7 vs 54.2 vs 35.4 vs 20.7 mies dla U-MRD CR, U-MRD PR, MRD+ CR orazMRD+ PRNR vs NR vs NR vs 72.1 mies dla U-MRD CR, U-MRD PR, MRD+ CR oraz MRD+ PR
SANTACRUZ ET AL.	Pierwsza	Retro	255	Jakikolwiek	Flow MRD4	PB/BM	mTFSmOS	76 vs 16 mies, P < 0.001108 vs 78 mies, P = 0.014
JONES ET AL.	R/R	Fazy 2	57	Ven	Flow MRD4	PB	PFS	HR 0.23, P = 0.021
MORETON ET AL.	R/R	Fazy 2	33	Alem	Flow MRD4	BM	mTFSmOS	NR vs 20 mies dla U-MRD CR i MRD-pozytywnej CR, odpowiednio, P < 0.0001NR vs 60 mies dla U-MRD CR i MRD-pozytywnej CR, odpowiednio, P = 0.0007
FRASER ET AL.	R/R	Fazy 3	578	Ibr + BR vs PBO + BR	Flow MRD4	PB/BM	36-mies PFS	Ibr + BR: 88.6% vs 60.1%PBO + BR: 54.5% vs 11.2%
KATER ET AL.	R/R	Fazy 3	276	VenR vs BR	Flow MRD4ASO-PCR	PB	PFS	VenR: HR 0.48 (U-MRD vs b), HR 0.15 (U-MRD vs a)BR: HR 0.44 (U-MRD vs b), HR 0.08 (U-MRD vs a)
STILGENBAUE ET AL.	Każda (jakakolwiek)	Fazy 2	158	Ven	Flow MRD4	PB	18-mies PFS	78% vs 51%

TABELA 140. C.D.

BADANIE	LINIA LECZENIA	TYP	N	INTERWENCJA	RODZAJ ANALIZY	TKANKA	PUNKT KOŃCOWY	WYNIK
KWOK ET AL.	Każda	Retro	133	Jakikolwiek	Flow MRD4	PB	mPFSmOS	7.6 vs 3.3 vs 2.0 lat dla U-MRD, b, oraz a, odpowiedni mOS 10.6 vs 5.3 vs 3.6 lat U-MRD, b, oraz a, odpowiednio

aMRD ≥ 0.01.; bMRD ≥ 0.0001 oraz < 0.01. ; cMRD < 0.0001.

Alem - alemtuzumab, AlemR - alemtuzumab + rytuksymab, ASO-PCR - łańcuchowa reakcja polimerazy/oligonukleotyd specyficzny względem allelu, BM - szpik kostny, BR - bendamystyna + rytuksymab, CF - cyklofosfamid + fludarabina, CR - całkowita remisja, EFS - przeżycie wolne od zdarzeń, Flow - cytometria przepływowa, FCM - fludarabina, cyklofosfamid+ mitoksantron, FCR - fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab, FR - fludarabina + rytuksymab, G - obinutuzumab, len - lenalidomid, m - mediana, MRD - choroba resztkowa, MRDx - MRD z analizą o 10-x czułości, NR - nie osiągnięto, OS - przeżycie całkowite, PB - krew obwodowa, pent - pentostatyna, PFS - przeżycie wolne od progresji, RC - rytuksymab + cyklofosfamid, Retro - analiza retrospektywna, R-FCM - rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid +mitoksantron, R/R - oporna/nawrotowa, TFS - przeżycie wolne od terapii, TTF - czas do niepowodzenia leczenia, TTP - czas do progresji, U-MRD - niewykrywalna choroba resztkowa, Ven - wenetoklaks, VenR - wenetoklaks + rytuksymab.

Opracowano na podstawie Wierda et al.

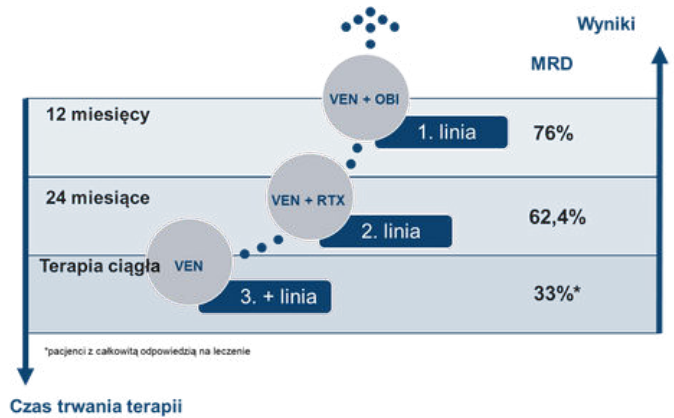
TABELA 141. ZALETY I WADY OCENY STATUSU MRD.

Zalety	Wady
<ul style="list-style-type: none"> · umożliwiają lepsze zrozumienie prawdziwej głębi remisji i ryzyka nawrotu choroby - oszacowanie czasu trwania odpowiedzi na leczenie, · rozwój terapii zależnych od ryzyka wynikającego ze statusu MRD, w celu poprawy przeżycia pacjentów z MRD(+) i MRD(-) w długim horyzoncie czasowym, określa najbardziej kosztowo efektywne i trwałe sekwencjonowanie terapii, 	<ul style="list-style-type: none"> · zwiększa koszty · wydłuża czas badania · zwiększa wymagania dotyczące zasobów · możliwa konieczność powtórzenia pobrania szpiku kostnego (BM) · zwiększa potrzebę konsultacji/porad dla pacjenta w przypadku pozytywnego statusu MRD · zwiększa niepokój pacjentów
MRD(-)	
<ul style="list-style-type: none"> · uwzględnia pacjentów, którzy przerwali leczenie · uniknięcie potencjalnie skumulowanej toksyczności z terapii podtrzymującej lub sekwencyjnej · redukcja prawdopodobieństwa indukcji oporności na skutek mutacji poprzez przerwanie lub uproszczenie terapii 	
MRD(+)	
<ul style="list-style-type: none"> · dodaje lub rozszerza terapię w celu poprawy głębi remisji 	

Opracowanie własne na podstawie Owen 2017

skojarzeniu z rytuksymabem przez okres 24 miesięcy (mediana okresu obserwacji 9 miesięcy) negatywizację MRD uzyskiwało ponad 60% chorych.

Należy podkreślić, że czas stosowania terapii może być uzależniony od rozpatrywanej linii leczenia. W przypadku pacjentów zaawansowaną postacią choroby, którzy otrzymali już 2 lub więcej linii leczenia, VEN stosuje się do wystąpienia progresji lub zgonu. Jednocześnie zastosowanie terapii VEN we wcześniejszych liniach leczenia pozwala na uzyskanie wysokich wyników w zakresie MRD (-), a tym samym głębszej odpowiedzi na leczenie. (Rysunek 17)



RYСУNEK 17. CZAS STOSOWANIA TERAPII, A LINIA LECZENIA NA PRZYKŁADZIE WENETOKLAKSU W LECZENIU CLL

W publikacji Cuneo 2019 poświęcono uwagę terapiom o ustalonym czasie trwania, w której potwierdzono wysoką skuteczność tego typu terapii, dzięki którym możliwe jest osiągnięcie głębokiej i trwałej odpowiedzi na leczenie oraz poprawa przeżycia chorych z nawrotowym/opornym PBL. (Tabela 142)

Inną wysoce skuteczną terapią o ustalonym czasie trwania podawaną wyłącznie w postaci doustnej stanowi połączenie ibrutynibu z wenetoklaksem. Wyniki badania GLOW (Kater 2022) w którym porównywano omawianą terapię z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem w leczeniu pierwszego rzutu CLL u pacjentów starszych i/lub z chorobami współistniejącymi wykazały, iż PFS było istotnie dłuższe w przypadku ibrutynib-wenetoklaks niż chlorambucil -obinutuzumab (HR: 0,216 95% CI]: 0,131, 0,357; P,0,001). Ponadto, odsetek chorych z utrzymującą się uMRD we krwi obwodowej od 3 do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia wynosił 84,5% dla ibrutynib-wenetoklaks i 29,3% dla skojarzenia chlorambucil-obinutuzumab. Większość, spośród dostępnych na rynku opcji terapeutycznych stosowanych w PBL wymaga ciągłego leczenia aż do progresji choroby, co w konsekwencji może wiązać się występowaniem większej liczby działań

TABELA 142. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA NOWYCH TERAPII O USTALONYM CZASIE TRWANIA W LECZENIU NAWROTOWEGO/OPORNEGO PBL

Akronim (Autor)	Faza badania	Populacja z R/R, N	Leczenie	Czas trwania terapii (msc)	Główne punkty końcowe	Wyniki
NCT02005471 (Seymour 2018)	III	194	Wenetoklaks + rytuksymab	24	PFS	MRD (-) 62,4% PFS: 71,4% w roku OS: 87,9% w 3 roku
NCT02427451 (Rogers 2018)	1b	25	Obinutuzumab +wenetoklaks +ibrutynib	14	ORR	ORR: 92% po 8 cyklach MRD (-): 70%
Hillmen 2018	II	54	Wenetoklaks + ibrutynib	12 - 24	MRD	MRD (-): 41% po 12 msc
NCT02401503 (Cramer 2018)	II	31	Bendamustyna* + obinutuzumab + wenetoklaks	do 24	ORR	ORR: 90% MRD (-): 83% (10 msc)
NCT02345863 (von Tresckow 2018)	II	31	Bendamustyna* + obinutuzumab + ibrutynib	do 24	ORR	ORR: 100%; MRD (-): 41,9% (10 msc)

Opracowanie własne na podstawie Cuneo 2019

niepożądanych. Ponadto dla wielu chorych długotrwałe leczenie przyczynia się do obniżenia jakości życia. Stanowi również duże obciążenie finansowe dla systemu publicznego. Podkreślić, zatem należy, że zastosowanie wymiernego parametru FTD (terapię o określonym czasie trwania, ang. *fixed time duration*) może przynieść korzyści zarówno dla pacjenta jak i dla całego systemu ochrony zdrowia



RYСУNEK 18. KORZYŚCI WYNIKAJĄCE Z ZASTOSOWANIA TERAPII O OKREŚLONYM CZASIE TRWANIA

Ograniczenie stosowania leczenia z punktu widzenia pacjenta jest bardzo istotne, ze względu na możliwość przyjmowania terapii tylko przez określony czas, zamiast do momentu progresji choroby. Ponadto, negatywne skutki terapii również są ograniczone w czasie. Oprócz korzyści dla pacjenta obecne są również korzyści systemowe wynikające ze stosowania tego typu terapii. W publikacji Sail 2017 oceniono różnicę w bezpośrednich kosztach medycznych u pacjentów z PBL z uwzględnieniem statusu odpowiedzi na leczenie: (MRD (-) (negatywny status MRD)/CR, MRD (-)/PR, MRD (+) (pozytywny status MRD)/CR i MRD (+)/PR). Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że pacjenci otrzymujący 1. linię leczenia, z grupy niskiego ryzyka osiągający MRD (-) ponieśli średnio 30% niższe koszty niż ci, którzy uzyskali MRD (+). Efekt ten zaobserwowano również u pacjentów z CR, osiągający MRD (-)/CR, średnio koszty były mniejsze o 19% w porównaniu do osób z MRD (+)/CR. Porównanie kosztów medycznych po 2. linii leczenia wykazało, że pacjenci z grupy niskiego ryzyka osiągający MRD (-) ponieśli średnio 24% niższe koszty niż ci, którzy uzyskali MRD (+). Zbliżony efekt zaobserwowano również u pacjentów z CR, u których pacjenci osiągający MRD (-)/CR, średnio koszty były mniejsze o 18% w porównaniu do osób z MRD (+)/CR. Konkluzja wynikająca z

badania Sail 2017 wskazuje, że status MRD (-) koreluje ze zmniejszonymi kosztami bezpośrednimi w PBL, niezależnie od odpowiedzi klinicznej (CR lub PR). Wyniki wskazują, że pacjenci osiągający MRD (-) ponoszą także niższe koszty w całym okresie trwania terapii.

W kolejnej publikacji - Davids 2019 przedstawiono analizę koszty-efektywność z zastosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinituzumabem, u pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL z perspektywy płatnika. W uwzględnionym horyzoncie czasowym (20 lat) wzięto pod uwagę: koszty leczenia PBL, koszty rutynowej opieki i monitorowania leczenia, koszty AE, koszty progresji choroby, również późniejszego leczenia oraz koszty opieki terminalnej. W publikacji wykazano, że zastosowanie 12-miesięcznej terapii (tj. terapii o ustalonym czasie trwania) wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem jest terapią dominującą względem innych komparatorów uwzględnionych w modelu (niższe koszty całkowite i wyższa skuteczność). Przewaga jest wynikiem określonego czasu trwania terapii w porównaniu, do komparatorów które stosowane były jako terapia ciągła (tj. do momentu osiągnięcia progresji choroby lub zgonu).

Porównanie monoterapii inhibitorami BTK z terapią skojarzoną o ustalonym czasie trwania (FTD) wskazywane jest obecnie jako jedno z najistotniejszych pytań poruszanych w badaniach klinicznych. Zaproponowano podejście do wykorzystania danych MRD do przewidywania wyników z wykorzystaniem wskaźnika ciągłego zindywidualizowanego ryzyka (CIRI, ang. *Continuous Individualized Risk Index*). Wskaźnik ten jest w stanie przewidzieć PFS i OS na podstawie wyjściowej wartości Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego PBL i wyboru leczenia, MRD lub końcowego statusu MRD, który umożliwia doprecyzowanie prognozy za pomocą odpowiedzi MRD. Algorytm został przetestowany i zwalidowany dla FTD z wenetoklaksem i obinutuzumabem. Istnieje gama dowodów sugerujących, że kwantyfikacja MRD pozwala na lepsze przewidywanie PFS zarówno u pacjentów, którzy osiągnęli PR, jak i CR, potwierdzając jej zastosowanie u wszystkich reagujących na leczenie.

W publikacji Wierda 2021 przedstawiono pracę międzynarodowego, multidyscyplinarnego, 174-osobowego panelu zwołanego w celu zidentyfikowania kluczowych kwestii związanych z mierzalną chorobą resztkową w przewlekłej białaczce limfocytowej. Zgodnie z zaleceniami

konsensusu w przypadku terapii o ustalonym czasie trwania badanie MRD powinno być potwierdzane wraz z oceną odpowiedzi, co najmniej 2 miesiące po zakończeniu ostatniego leczenia. Ponadto, wskazano, iż w przypadku tego typu terapii określenie niewykrywalnego MRD może stanowić podjęcie decyzji o zaprzestaniu leczenia. Z kolei badania kliniczne z ustalonym czasem trwania leczenia należy zaprojektować tak, aby osiągnąć jak najgłębszą remisję u największego odsetka pacjentów, oceniając stan MRD testem w PB z czułością co najmniej 10^{-4} , aby można było skorelować z punktami końcowymi czas do zdarzenia.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Ze względu na konieczność długiego okresu obserwacji potrzebnego do wykazania różnic w przeżyciu całkowitym, PFS jest obecnie uważany za odpowiedni I-rzędowy punkt końcowy stosowany w randomizowanych badaniach III fazy we wskazaniu PBL w celu wykazania klinicznie istotnych korzyści z zastosowania wdrożonego leczenia.
2. Zgodnie z wytycznymi EMA 2014, MRD jest obiektywną miarą stanu chorobowego, zdefiniowaną przez liczbę komórek nowotworowych pozostających we krwi obwodowej lub szpiku kostnym po leczeniu.
3. Wytyczne wskazują, że MRD(-) może być wykorzystywany jako surogatowy punkt końcowy w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. **Podkreśla się, że jakość uzyskanej CR powinna zostać poddana również ocenie pod kątem braku minimalnej choroby resztkowej. Aktualnie niski poziom MRD jest pożądanym i osiągalnym celem terapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.** (EMA 2014)
4. Negatywny status MRD jest silnym czynnikiem predykcyjnym dla PFS oraz OS, niezależnie od typu i linii leczenia oraz czynników ryzyka (del(17p), del(11q), m(TP53), niezmutowany IGHV).
5. Przewidywania oparte na modelu metaregresji zaproponowanym przez Dimier 2015 sugerują, że ryzyko progresji lub zgonu zmniejsza się wraz ze wzrostem wskaźnika odpowiedzi MRD, a większa różnica we wskaźniku odpowiedzi MRD koreluje z niższym HR PFS.
6. Ilościowy pomiar MRD pozwala na lepsze przewidywanie PFS zarówno u pacjentów, którzy uzyskali PR, jak i CR, co wspiera zastosowanie wskaźnika MRD we wszystkich typach uzyskanej odpowiedzi na leczenie. (Kovacs 2016)
7. Przegląd Thompson 2017 wskazuje, że MRD jest najważniejszym czynnikiem predykcyjnym PFS i OS, niezależnie od osiągnięcia CR, typu stosowanej terapii, innych czynników predykcyjnych oraz charakterystyki wyjściowej pacjenta.
8. Podkreślono, że największe korzyści kliniczne uzyskuje się u pacjentów z MRD(-), którzy osiągnęli CR. W przypadku osiągnięcia PR różne zakresy choroby resztkowej (np. śledziona, szpik kostny, węzły chłonne) mogą wpływać na znaczenie prognostyczne statusu MRD. (Thompson 2017)
9. W populacji z nawrotowo/oporną postacią PBL, MRD(-) koreluje z wydłużeniem PFS niezależnie od uzyskanej odpowiedzi klinicznej w subpopulacji pacjentów z del(17p) (wykazano wśród pacjentów leczonych ALEM+HDMP). Ponadto u pacjentów leczonych ALEM w monoterapii wykazano znamienne dłuższą medianę OS dla pacjentów z MRD(-) w porównaniu z MRD(+). (Moreton 2005, Pettit 2012)
10. Wyniki O'Brien 2016 z 5-letniego okresu obserwacji populacji leczonej ibrutinibem wskazują na istotny wzrost odsetka pacjentów z CR w czasie, co sugeruje, że odpowiedni czas do oceny statusu MRD w przypadku leczenia IBR może być dłuższy niż przy zastosowaniu leczenia chemioterapią.
11. Wyniki metaanalizy Roberts 2016 wskazują na wyższy odsetek współczynnika MRD(-) u pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem względem leczonych wenetoklaksem w monoterapii.
12. Długoterminowa ocena skuteczności nowych terapii złożonych, wdrożonych na wczesnych etapach leczenia, zwiększa szanse na wzrost udziału procentowego pacjentów z MRD(-), a tym samym wzrost odsetka pacjentów z CR.
13. Nowe technologie charakteryzują się bardzo wysoką skutecznością, które powodują głębokie odpowiedzi. Zatem decyzja o przerwaniu leczenia może zostać podjęta w przypadku wystąpienia głębokiej odpowiedzi na leczenie, tzn. stanu eradykacji minimalnej choroby resztkowej.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

14. Większość terapii w PBL wymaga ciągłego leczenia aż do progresji choroby, co w konsekwencji wiąże się z występowaniem większej liczby działań niepożądanych. Ponadto, dla wielu chorych długotrwałe leczenie przyczynia się do obniżenia jakości ich życia i stanowi duże obciążenie finansowe, prawdopodobnie nie dając wymiernych korzyści. Istnieje zatem potrzeba skutecznej terapii celowanej o ustalonym czasie trwania.
15. Wyniki badań dla wenetoklaksu (MURANO, CLL14) wskazują, że koncepcja określonego czasu trwania terapii jest skuteczna i pozwala pacjentom z PBL na przerwanie leczenia i pozostanie przez długi okres czasu bez progresji choroby.

1. Gajewski P., Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2016.
2. Eichhorst B. et al., Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2021, Vol.32 Iss. 1., 22–23.
3. Delgado J. i wsp., Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica*. 2020, 105(9): 2205-2217.
4. Zlecenie MZ do AOTMiT, Ibruvica: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_awa_ot.4331.2.2019_ibruvica_cl_bip.pdf
5. Kikushige Y., Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *J Clin Exp Hematop*. 200, 60(4): 146-158.
6. Warzocha K., Przewlekłą białaczka limfocytowa. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013, PTOK.
7. Hallek M., Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.
8. Fisher K., Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016 127:208-215.
9. Ghia P., A look into the future: can minimal residual disease guide therapy and predict prognosis in chronic lymphocytic leukemia?, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:97-104.
10. Rawstron AC., International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia, *Leukemia*. 2007 May;21(5):956-64
11. Uhrmacher S., Flow Cytometry and Polymerase Chain Reaction-Based Analyses of Minimal Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia, *Adv Hematol*. 2010; 2010: 272517.
12. Wesson W., et al., Characteristics of clinical trials for haematological malignancies from 2015 to 2020: A systematic review, *European Journal of Cancer* Volume 167, May 2022, Pages 152-160
13. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K et al. 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. *J Clin Oncol* 2012; 30: 980–988.
14. Böttcher S., The role of minimal residual disease measurements in the therapy for CLL: is it ready for prime time?, *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Apr;27(2):267-88.
15. Moreton P. et al., Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2971–2979.
16. Owen C., Use of minimal residual disease assessment in the treatment of chronic lymphocytic leukemia, *Leuk Lymphoma*. 2017 Dec;58(12):2777-2785.
17. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two phase III studies of the German CLL study group. *J Clin Oncol*. 2016;34:3758–3765
18. Thompson M., Minimal Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Novel Agents: A Review, *JAMA Oncol*. 2017 Jul 27.
19. Dimier N., A Model for Predicting Effect of Treatment on Progression-Free Survival Using Minimal Residual Disease As a Surrogate Endpoint in Chronic Lymphocytic Leukemia, *Blood* 2015 126:720
20. Byrd JC. et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015; 125(16): 2497-2506.
21. Davids M. et al., Initial results of a multicenter, phase II study of ibrutinib plus FCR (iFCR) as frontline therapy for younger CLL patients, *Blood*. 2016;128(22):3243.
22. O'Brien S, Furman R, Coutre S, et al. Five-year experience with single-agent ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;128(233)
23. Stilgenbauer S., Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study, *Lancet Oncol*. 2016; 17(6):768-778.
24. Roberts A. et al., Impact of adding rituximab to venetoclax on the rate, quality and duration of response in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia: a cross-study multivariable analysis. *European Hematology Association Abstracts*; 2016
25. Ma S. et al., Deep and durable responses following venetoclax (ABT-199 / GDC-0199) combined with rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: results from a phase 1b study. *Blood*. 2015;126(23):830.
26. Fürstenau M, De Silva N, Eichhorst B, Hallek M. Minimal Residual Disease Assessment in CLL: Ready for Use in Clinical Routine?. *HemaSphere*, 2019;3:5
27. Wierda W G et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. *Leukemia* (2021) 35:3059–3072
28. Kordecki M., Łapa J., Borowiack M., Klas K. The role of minimal residual disease (MRD) and fixed time duration (FTD) on the example of venetoclax in chronic lymphocytic leukemia (CLL) - clinical and systemic perspective. *JHPOR* 2020; DOI: 10.7365/JHPOR.2020.2.1
30. Hallek M. On the architecture of translational research designed to control chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30; 2018(1):1-8.
31. Foà R, Guarini A. A mechanism-driven treatment for chronic lymphocytic leukemia?, *N Engl J Med*. 2013 Jul 4; 369(1):85-7.
32. Rogers KA, Byrd JC. Venetoclax Adds a New Arrow Targeting Relapsed CLL to the Quiver. *Cancer Cell*. 2016 Jan 11; 29(1):3-4.
33. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016 Jan 21; 127(3):303-9.
34. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14; 127(2):208-15.
35. Goede V, Fischer K, Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20; 370(12):1101-10.
36. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:32–42.
37. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997–1007.
38. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:311–22.
39. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Formularz zgłaszania uwag do Analizy Weryfikacyjnej Agencji: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/UW/108_19.07.11_M_Dudzi_nski_uwagi_BIP.pdf
40. Fisher K. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236
41. Kater AP. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study *J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;37(4):269-277
42. Seymour JF Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Mar 22;378(12):1107-1120
43. Cuneo A, Foà R. Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Chemoimmunotherapy, Treatment until Progression with Mechanism-Driven Agents or Finite-Duration Therapy? *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 Mar 1;11(1):e2019024
44. Kater A. et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities NEJM EVIDENCE. Published May 13, 2022
45. <https://www.jhpor.com/article/2246-the-role-of-minimal-residual-disease-mrd-and-fixed-time-duration-ftd-on-the-example-of-venetoclax-in-chronic-lymphocytic-leukemia-cll-clinical-and-systemic-perspective>
46. Vitale C, Ferrajoli A. The combination of venetoclax and rituximab for the treatment of patients with recurrent chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2020 Jul 23. doi: 10.1080/17474086.2020.1796620.
47. Sail K. Lifetime costs of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2017;130:5621
48. Davids. M. Cost-Effectiveness of a 12-Month Fixed Duration of Venetoclax in Combination with Obinutuzumab in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia in the United States. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 4741.
49. Hallek, M, Al-Sawaf, O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021; 96(12): 1679- 1705.
50. Wierda W G et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. *Leukemia* (2021) 35:3059–3072



OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA

WSKAZANIA HEMATOONKOLOGICZNE

GRUDZIEŃ 2022

5.2.3. Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Charakterystyka choroby

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, ang. *lymphoblastic lymphoma*) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: odpowiednio 20% lub więcej i poniżej 20%. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2008 roku obie postaci są uważane za tę samą jednostkę chorobową.

Wyróżnia się ALL/LBL z linii limfocytów B i T, a w obrębie każdej z podgrup podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji (9;22), zwanej chromosomem Filadelfia (Ph, Philadelphia), której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-).

Podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph) powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t (9; 22) (q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów dwóch genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. (Saleh et al., 2022) Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym common, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5.

rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA (Malard et al., 2020). Po 20. roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej >60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób >80 lat wartość 2,4/100 000.

Częstość występowania podtypu ALL Ph(+) zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. Wariant ten występuje u około 20% dorosłej populacji chorych, a u osób >60 roku życia częstość zwiększa się do 35-54% (Harvey et al., 2020). U dzieci częstość występowania chromosomu Ph wynosi około 3%.

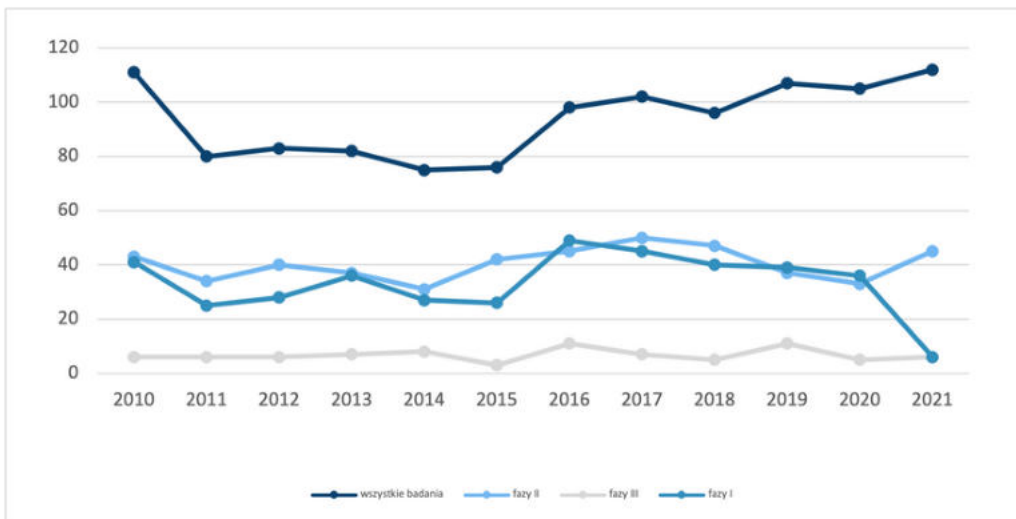
Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C91.0 „Ostra białaczka limfoblastyczna” w 2014 i 2015 r. wynosiła odpowiednio: 1 563 i 1 536 osób. Natomiast w latach 2017-2019 zarejestrowano łącznie 5777 przypadków zachorowań o kodzie C91 (białaczka limfatyczna), z czego 5130 dotyczyło osób po 20 r.ż. Tylko w 2019 roku białaczkę limfatyczną zdiagnozowano u 1803 dorosłych Polaków. Na przestrzeni lat utrzymuje się zatem tendencja rosnąca zachorowalności w Polsce.

Charakterystyka punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych we wskazaniu ALL

W celu zbadania trendów w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych [33] prowadzonych we wskazaniu ostra białaczka limfocytowa, przeanalizowano bazę *clinicaltrials.gov*, począwszy od 2010 roku.

Odnaleziono 1127 badań klinicznych prowadzonych w ww. wskazaniu (stan na 31 grudnia 2021). Łączna liczba badań prowadzonych w ALL utrzymuje się na podobnym poziomie. W 2021 przeprowadzono 112 badań, podczas gdy w 2010 roku 114. Badania III fazy stanowią około 7% wszystkich badań, II fazy – 43%, a badania fazy I – 35%. (Wykres 71)

[33] Baza *clinicaltrials.gov* nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.



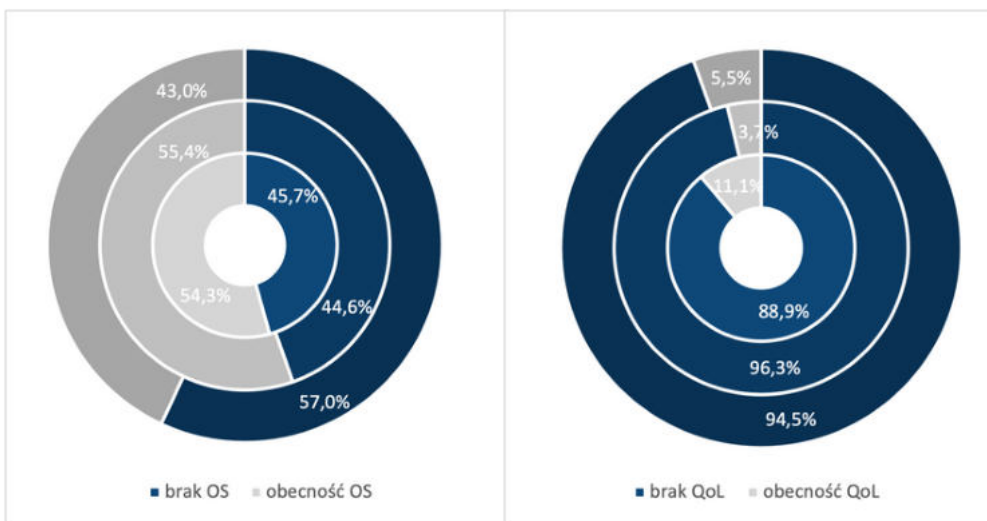
WYKRES 71. LICZBA WSZYSTKICH BADAŃ KLINICZNYCH ORAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM I, II I III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU ALL

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov.

Na Wykresie 72 przedstawiono analizę odsetków badań klinicznych prowadzonych we wskazaniu ostrobiałaczka limfocytowa, raportujących punkty końcowe: OS oraz QoL. Analiza uwzględniająca 11 lat wykazała, że ocena przeżycia całkowitego prowadzona była w 485 badaniach, co stanowiło 43% spośród wszystkich badań. Rozkład badań raportujących OS odpowiadał 54% badań III fazy, 55% badań II fazy.

Jakość życia raportowano w zaledwie 11% badań III fazy i 3,7% badań II fazy.

Przeprowadzono również analizę w zakresie wykorzystania innych punktów końcowych w wyszukanych badaniach klinicznych. Określono odsetek badań, w ramach których raportowano poszczególne punkty końcowe w odniesieniu do wszystkich badań klinicznych w ALL oraz rozkład



WYKRES 72. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W ALL RAPORTUJĄCYCH PRZEŻYCIE CAŁKOWITE ORAZ JAKOŚĆ ŻYCIA; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY.

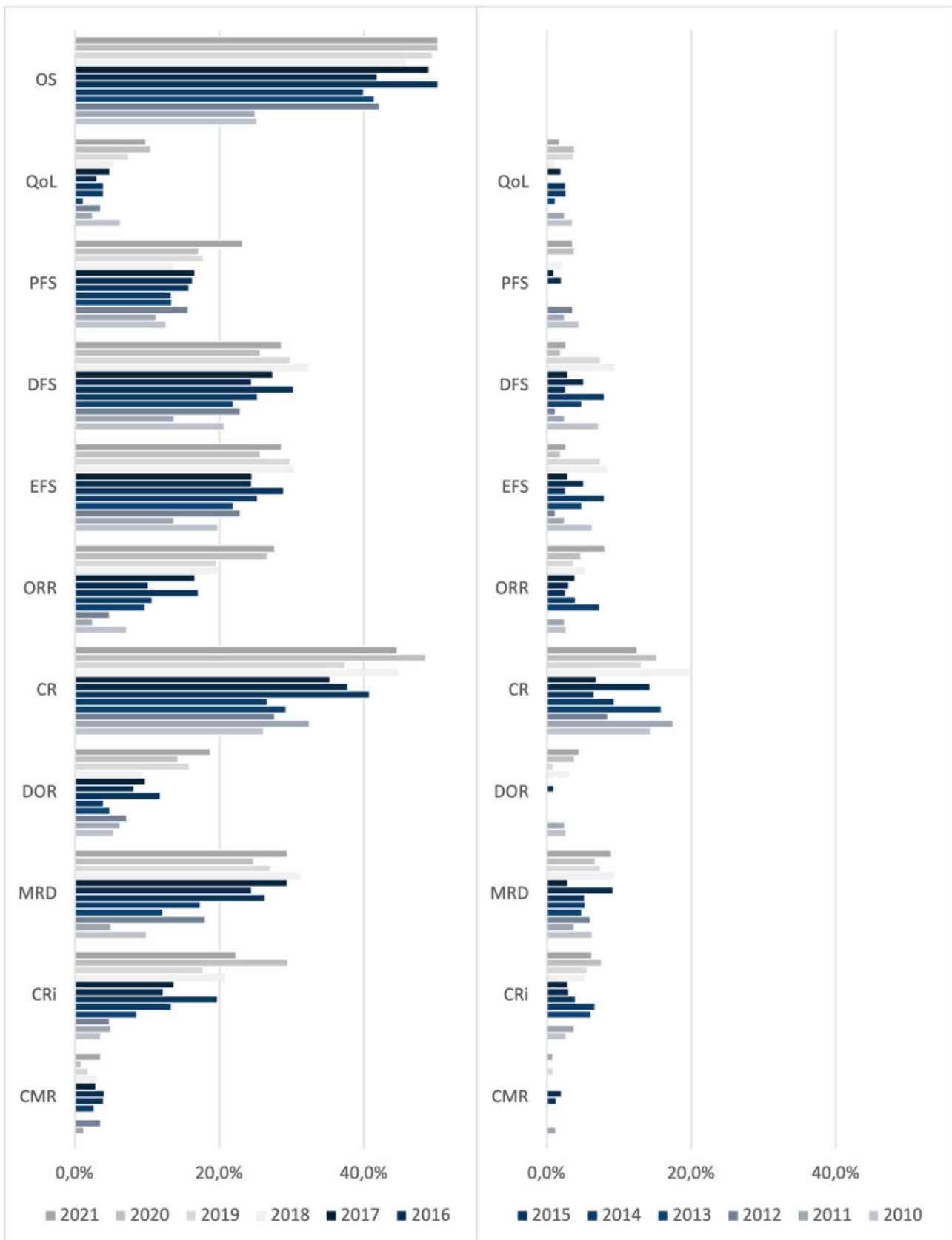
Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov.

procentowy badań klinicznych w ALL raportujących poszczególne punkty końcowe przy jednoczesnym braku raportowania przeżycia całkowitego. (Wykres 73) Analiza została zawężona do najczęściej raportowanych punktów końcowych: OS, QoL, PFS, DFS, EFS, ORR, CR, DOR, MRD, CRi oraz CMR.

Najczęściej raportowanym punktem końcowym jest OS (podczas analizowanego okresu średnio w 43% badań). Trzy kolejne parametry: EFS, DFS oraz CR raportowane są w 24,9%, 25,5% i 36,4%. Lata, w których najczęściej wykorzystywane były te parametry to: 2018, 2020, 2021.

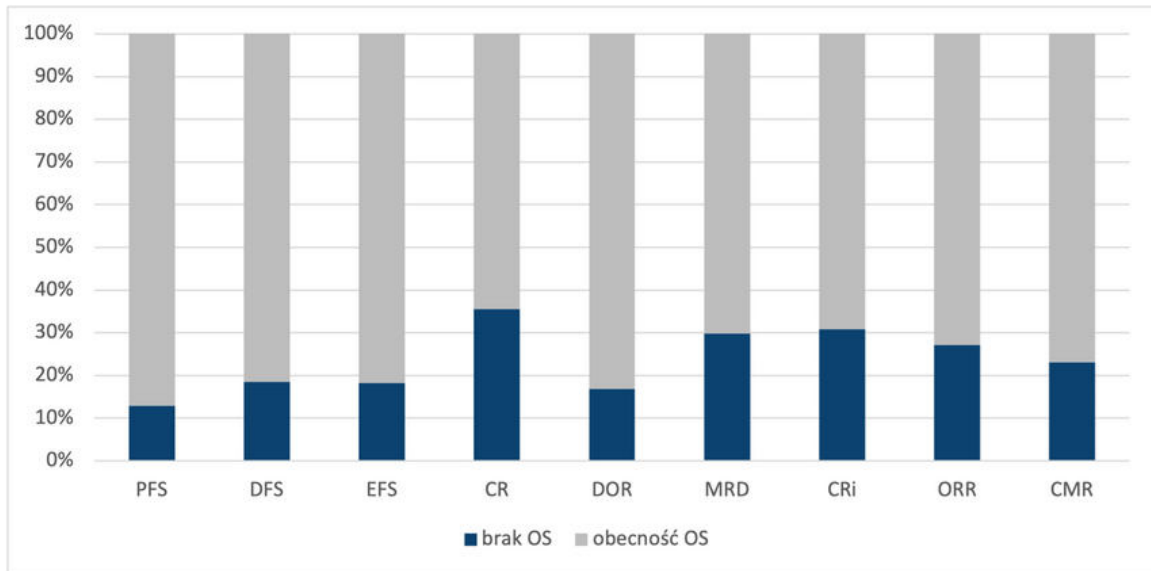
Obserwuje się niewielki udział badań raportujących poszczególne punkty końcowe w badaniach nie uwzględniających OS. Najwyższe wskaźniki dotyczą parametru CR (7% badań) oraz EFS i DFS (5,2% i 5%).

Wykres 74 przedstawia procentowy rozkład badań raportujących wskaźniki skuteczności przy jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia całkowitego terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfocytowej. W 36% badań wykorzystujących CR, 31% - CRi oraz 30% - MRD nie analizowano wskaźnika OS. Niemal równie wysokie wyniki osiągnęły parametry ORR (27%) i CMR (23%). Punktem końcowym, w którym



WYKRES 73. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH WE WSKAZANIU ALL: A) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE, B) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov



WYKRES 74. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU ALL.

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

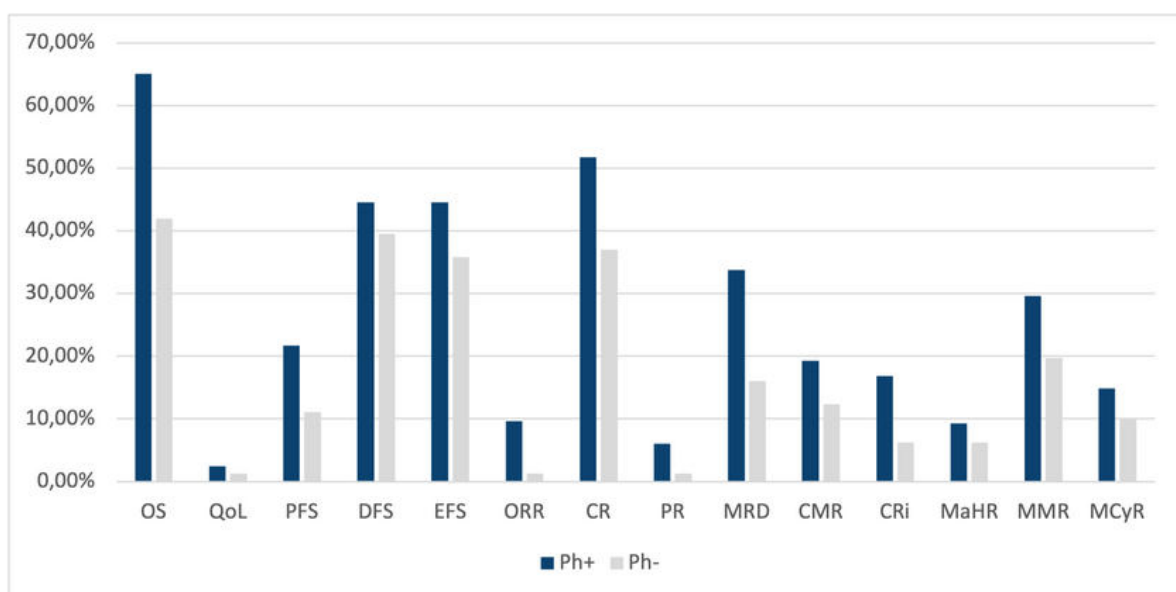
raportowanie najczęściej wiązało się z analizą OS jest PFS. 87% badań, w których mierzony był PFS, analizuje również przeżycie całkowite.

Celem pogłębienia analizy dokonano oceny wykorzystania poszczególnych punktów końcowych z uwzględnieniem populacji z obecnością lub brakiem obecności chromosomu Philadelphia. (Wykres 75)

Do analizy włączono następujące punkty końcowe: OS, QoL, PFS, DFS, EFS, ORR, CR, PR, MRD, CMR, CRI, MaHR, MMR oraz MCyR.

Począwszy od 2010 roku odnaleziono 54 badania kliniczne prowadzone we wskazaniu ALL Ph+ oraz 81 badań we wskazaniu ALL Ph-.

Spośród analizowanych parametrów, najczęściej raportowanym punktem końcowym jest OS, który wykorzystany jest średnio w 53% badań uwzględniających status chromosomu Philadelphia (65% w populacji Ph+ i 42% w populacji Ph-). Często raportowanymi punktami końcowymi są również: DFS (45% Ph+ i 40% Ph-), CR (52% Ph+ i 37% Ph-), EFS (45% Ph+, 36% Ph-).



WYKRES 75. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE WE WSKAZANIU PH+ ALL I PH- ALL

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

PFS oraz parametry związane z odpowiedzią na leczenie (CR, CMR, MMR, MCyR oraz PR) częściej raportowane były w badaniach z udziałem populacji obciążonej dodatnim wynikiem Ph.

Minimalna choroba resztkowa oraz całkowita odpowiedź molekularna raportowane są częściej w populacji, w której wykazano obecność chromosomu Philadelphia.

Leczenie ALL

Celem leczenia, zgodnie z wytycznymi ESMO 2016 [[1]], jest uzyskanie całkowitej remisji umożliwiającej allo-SCT.

Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobiegnięcia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10⁻³. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, ang. autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation).

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitors*) (Muffly et al., 2020), w pierwszej kolejności imatynib w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może być zredukowana. W przypadku wystąpienia toksyczności, redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych we wskazaniu ALL

W Tabeli 143 zestawiono leki stosowane we wskazaniu ALL z wyróżnieniem metodyki badań (także rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych. Ponadto zestawiono informacje dotyczące statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

Jednym z kryteriów odpowiedzi na leczenie jest uzyskanie remisji. Całkowita remisja jest definiowana jako: mniej niż 5% komórek blastycznych w cytologicznej ocenie szpiku:

- brak komórek blastycznych we krwi obwodowej;
- brak nacieków narządowych;
- cechy regeneracji hematopoezy w morfologii krwi, to znaczy neutrofile powyżej $1 \times 10^9/l$, płytki powyżej $100 \times 10^9/l$.

Ocena odpowiedzi na podstawie powyższych kryteriów cechuje się stosunkowo małą czułością. Standardowo powinna być uzupełniona badaniem MRD metodą cytometrii przepływowej (czułość ok. 10⁻³), a optymalnie ilościową metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (czułość ok. 10⁻⁴).

Za remisję molekularną uznaje się stan, w którym w szpiku nie wykrywa się charakterystycznych dla nowotworu fuzji genowych albo klonalnych rearanzacji genów łańcuchów immunoglobulin lub TCR. Ze względu na trudności metodyczne badania powinny być wykonywane w centralnych laboratoriach posiadających odpowiednie doświadczenie i systemy kontroli jakości. Jest to szczególnie ważne, ponieważ ich wyniki zasadniczo wpływają na decyzje terapeutyczne.

TABELA 143. CHARAKTERYSTYKA, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU ALL

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
KLOFARABINA (EVLTRA/CLOFAREX/CLOLAR)**	Genzyme	R/R ALL u dzieci i młodzieży po zastosowaniu ≥ 2 . wcześniejszych standardowych cykli i gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi	R/R ALL u dzieci po zastosowaniu ≥ 2 . innych schematów leczenia	antymetabolit nukleozydu puryn	ID99-383 jednoramienne, eskalacji dawki fazy I KLO CLO-212 jednoramienne, fazy II KLO	CR, PR ORR, CR, CRI, PR, ORR, DOR, odsetek HSCT	05.2006	12.2004	+	+	-
IMATYNYB (GLIVEC/GLEEVEC)/MEAXIN/NIBIX	Novartis	nowo rozpoznana ALL z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w skojarzeniu z ChT R/R Ph+ ALL u dorosłych w monoterapii	R/R Ph+ ALL u dorosłych nowo rozpoznana Ph+ ALL u dzieci i młodzieży w skojarzeniu z ChT	inhibitor kinazy białkowej-tyrozynowej	ADE10, nRCT (IMA vs ChT indukcyjna) \rightarrow IMA + ChT 4x niekontrolowane IMA+ChT indukcyjna I2301, nRCT IMA+intensywna ChT vs SOC ChT	CR, CHR, DOR, DFS, OS, MRD CHR, MCoR, CMR, DFS, OS EFS, OS, odsetek HSCT	09.2006	10.2006	Nie dotyczy		-
		leczenie pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznaną All Ph (+) w połączeniu z chemioterapią	leczenie pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznaną ALL z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+ ALL) w połączeniu z chemioterapią.		COG AALL0031, ST1571I2301, open-label, IMA+ChT vs. HSCT+IMA	EFS, OS	05.2013	01.2013	-		
DASATYNYB (SPRYCEL)	BMS	Ph+ ALL u dorosłych w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii	Pacjenci pediatryczni: nowo zdiagnozowana ALL Ph+ w połączeniu z chemioterapią	inhibitorów kinazy tyrozynowej, kinazy BCR/ABL i rodziny Src	jednoramienne DAS	CCyR, MCoR, MaHR, DOR, OS	11.2006	06.2006	+	+	+
		CA180372, jednoramienne, DAS+chemioterapia			3 letni EFS, EFS,	12.2018	12.2018	Nie dotyczy	Nie dotyczy	-	
NELARABINA (ATRIANCE/ARRANON)	Novartis/GSK	T-ALL, gdy nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu ≥ 2 schematów ChT		prolek dla analogu deoksyguanozyny ara-G	populacja dzieci (≤ 21 r.ż.) jednoramienne, II fazy NEL	CR, CRI, DOR, OS	08.2007	10.2005	+	+	-
					populacja dorosłych jednoramienne, II fazy NEL	CR, CRI, DOR, OS					
PONATYNYB (ICLUSIG)	Ariad Pharma	Ph+ ALL w przypadku oporności lub nietolerancji leczenia dasatynibem i gdy kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I	Ph+ ALL w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej	pan-inhibitor kinazy tyrozynowej BCR-ABL	PACE, jednoramienne, fazy II PON	MaHR, MCoR, MMR, TTR, DOR, PFS, OS	07.2013	12.2012	+	+	+

TABELA 143. C.D.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
TISAGENLECLEUCEL (KYMRIAHA)	Novartis Europharm Limited	wskazany u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu	wskazany u pacjentów do 25 roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B (ang. B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia) Mechanizm - Genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T skierowane przeciw CD19	genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T skierowane przeciw CD19	Study B2202, badanie jednoramienne II fazy TIS	ORR (ocena w czasie 3 miesięcy po podaniu TIS), uwzględniając CR oraz CRI ORR (dla pacjentów w wybranych ośrodkach), MRD, DOR, RFS, OS, QoL	08.2018	08.2017	-	-	-
LIPOSOMALNY SIARCZAN WINKRYSTYNY (MARQIBO)	Talon Therapeutics, Inc.	Leczenie dorosłych pacjentów z ALL z ujemnym chromosomem Philadelphia (Ph-) w drugim lub kolejnym nawrocie lub u których doszło do progresji choroby po dwóch lub więcej terapiach przeciwbiałaczkowych		Zamknięty w liposomach sfgomielin/cholesterolu preparat siarczanu winkrystyny	HBS407, badanie jednoramienne II fazy, open label LIPOWIN	CR+CRI	2013	08.2012	Nie dotyczy	Nie dotyczy	-
KALASPARGAZY PEGOL-MKNL (ASPARLAS)	Servier	-	Jako składnik wieloczynnikowego schematu chemioterapii ALL u dzieci i młodych dorosłych w wieku od 1 miesiąca do 21 lat.	L-asparaginaza	Badanie pilotażowe AALL07P4, open label Badanie DFCl 11-011, RCT	najniższy poziom aktywności asparaginazy w surowicy, MRD, immunogenność MRD, CR, EFS, DFS, OS	-	12.2018	Nie dotyczy		
ASPARAGINAZA ERWINIA CHRYSANTHEMI REKOMBINOWANA RYWN (RYLAZE)	JAZZ PHARMS	-	Jako składnik wieloskładnikowego schematu chemioterapeutycznego w leczeniu ALL u dorosłych i dzieci, u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z E. coli.	Asparaginaza	Badanie pilotażowe JZP458-201, fazy 2/3, open label	72-godzinny najniższy poziom aktywności asparaginazy	-	06.2021	Nie dotyczy		
BREXUCABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS)	Kite Pharma EU B.V.	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie B-komórkową ALL	Leczenie osób dorosłych z nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B	Genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T skierowane przeciw CD19	Badanie ZUMA-3, jednoramienne, open label	CR, CRI, DOR, CRS	07.2022	09.2021	Nie dotyczy		

CCyR – całkowita odpowiedź cytogenetyczna, CHR – całkowita odpowiedź hematologiczna, CMR – całkowita odpowiedź molekularna, CRI – CR z niepełną odbudową krwinek, MaHR – większa odpowiedź hematologiczna, MCyR – większa odpowiedź cytogenetyczna, MMR – większa odpowiedź molekularna, MRD – choroba resztkowa, TTR – czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response); RR – redukcja ryzyka nRCT – nierandomizowane badanie kliniczne, T-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa, R/R – nawrotowa lub oporna na leczenie forma choroby; BLI – blinatumomab, ChT – chemioterapia, DAS – dasatynib, FLAG – fludarabina w skojarzeniu z cytarabiną i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów, HIDAC – duże dawki cytarabiny, HSCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, IMA – imatynib, INO – inotuzumab, KLO – klofarabina, LIPOWIN – liposomalny siarczan winkrystyny, MXN/AraC – mitoksantron/cytarabina, NEL – nelarabina, PON – ponatynib, SOC – standardowe postępowanie (ang. standard of care), TPC – leczenie z wyboru lekarza (ang. treatment of physician's choice).
*rekomendacja warunkowa, pod warunkiem wyeliminowania z programu pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego i skłonnością do powikłań zakrzepowych; oraz zaproponowania instrumentu podziału ryzyka polegającego na zwrocie kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku nieuzyskania remisji po leczeniu ponatynibem. **obecnie refundowany wyłącznie produkt leczniczy Clofarabine Norameda; ***U pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia musi wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinaz tyrozynowych nie ma alternatywnych metod leczenia

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. disease free survival) po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20% (Brown i wsp., 2019). W dobie stosowania TKI i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(-) są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR. (DeAngelo i wsp., 2020)

Odpowiedź na standardowe leczenie indukcyjne jest uznawana za najważniejszy czynnik prognostyczny dla wyników długoterminowych i oceny ryzyka nawrotu choroby. Potwierdzenie CR w badaniu cytologicznym i czas do osiągnięcia CR są wykorzystane jako punkty końcowe w badaniach klinicznych. Jednak czułość metod wykrywania liczby komórek białaczkowych w badaniu cytomorfologicznym jest ograniczona do 5%, a ocena mikroskopowa jest podatna na wysoką zmienność osobniczą.

W ciągu ostatniej dekady opracowano bardziej czułe i precyzyjne metody, umożliwiające wykrywanie komórek białaczkowych na poziomie molekularnym i zidentyfikowanie minimalnej choroby resztkowej. **Poziom MRD uznaje się na chwilę obecną za najistotniejszy wskaźnik prognostyczny w ostrych białaczkach limfoblastycznych** zarówno w przypadku dorosłych pacjentów (Aldoss i wsp., 2018), jak i dzieci (Merli i wsp., 2021; Micallef i wsp., 2022). Znaczenie prognostyczne MRD w zakresie oceny przeżywalności i oceny ryzyka nawrotu choroby zostało potwierdzone w licznych badaniach klinicznych.

Wytyczne FDA także uznają MRD jako jeden z najważniejszych czynników prognostycznych w ALL bez względu na wiek pacjenta, pochodzenie z linii limfocytów B lub T czy podtyp genetyczny. Pacjenci z ALL przy pierwszej bądź drugiej CR z MRD $\geq 0,1\%$ są klasyfikowani do grupy wysokiego ryzyka. Podczas terapii nowymi lekami, które spowodowały utrzymujący się CR u pacjentów z nawrotowym lub opornym ALL, **FDA zaakceptowało MRD $< 0,01\%$ jako dowód potwierdzający skuteczność terapii.**

Zazwyczaj, poziom choroby resztkowej znajduje się poniżej progu czułości standardowych technik, diagnostycznych, takich jak mikroskopia świetlna czy klasyczna

cytogenetyka. Dlatego też ogromne znaczenie w wykrywaniu i ilościowej ocenie poziomu MRD zyskały techniki molekularne pozwalające na wykrywanie przetrwałych komórek białaczkowych z dużą czułością, szczególnie oparte o łańcuchową reakcję polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*), real time qPCR, czy RT-PCR, a także sekwencjonowanie nowej generacji (Kotrova i wsp., 2017; Kruse i wsp., 2019).

Monitorowanie MRD umożliwia szczegółową ocenę odpowiedzi na leczenie ALL u dorosłych. **Wyniki MRD uzyskane po indukcji remisji oraz po I konsolidacji pozwalają na identyfikację nowej podgrupy pacjentów z brakiem remisji molekularnej, czyli pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, wymagających wczesnej intensyfikacji leczenia.** Chorzy ci zazwyczaj są oporni na konwencjonalne leki i są kandydatami do terapii celowanej i allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych (allo-SCT).

Przyjmuje się, że ryzyko nawrotu choroby jest proporcjonalne do poziomu MRD, zwłaszcza przy pomiarze w trakcie lub po zakończeniu leczenia indukującego remisję. (Giebel i wsp., 2019)

Poziom MRD u pacjentów Ph- równy 0,1% lub więcej po leczeniu indukcyjnym stanowi niezależny czynnik nawrotu choroby. W tej samej grupie chorych prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od choroby jest istotnie wyższe u pacjentów z MRD $< 0,1\%$ niż u chorych z wyższą wartością MRD (57% vs 17%). U dorosłych pacjentów z ALL Ph+, nieobecność MRD, uzyskana po chemioterapii z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKIs), jest przed transplantacją komórek krwiotwórczych (HSCT) korzystnym czynnikiem prognostycznym przeżycia w tej grupie chorych.

W przypadku ALL, podstawową wartość prognostyczną mają oznaczenia poziomu MRD dla oceny odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji remisji, co stanowi podstawę dla stratyfikacji dalszego leczenia, poprzez odpowiedni dla grupy ryzyka dobór protokołów terapeutycznych (Correia i wsp., 2020; Samra i wsp., 2020). **Stratyfikacja oparta o kryterium poziomu MRD umożliwia zastosowanie bardziej intensywnego leczenia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz na ograniczenie intensywności leczenia, a tym samym występowania działań niepożądanych związanych z**

toksycznością chemioterapii, w przypadku pacjentów w mniejszym stopniu zagrożonych wznową choroby. (Della Starza i wsp., 2019).

Ponadto, badanie choroby resztkowej znajduje zastosowanie w wyznaczaniu grup ryzyka przed planowaną HSCT, na podstawie ustalonego związku między przedtransplantacyjnym poziomem MRD a wynikami leczenia z zastosowaniem HSCT. (DeFilipp i wsp., 2019)

W pracy Berry 2017 oceniano związek ilościowy pomiędzy EFS i OS a obecnością MRD u pacjentów z ALL. Łącznie do analizy włączono 39 badań (łącznie N= 13 637 pacjentów), w tym 16 badań z udziałem dorosłych, 20 badań z udziałem dzieci i 3 badania obejmujące populację mieszaną.

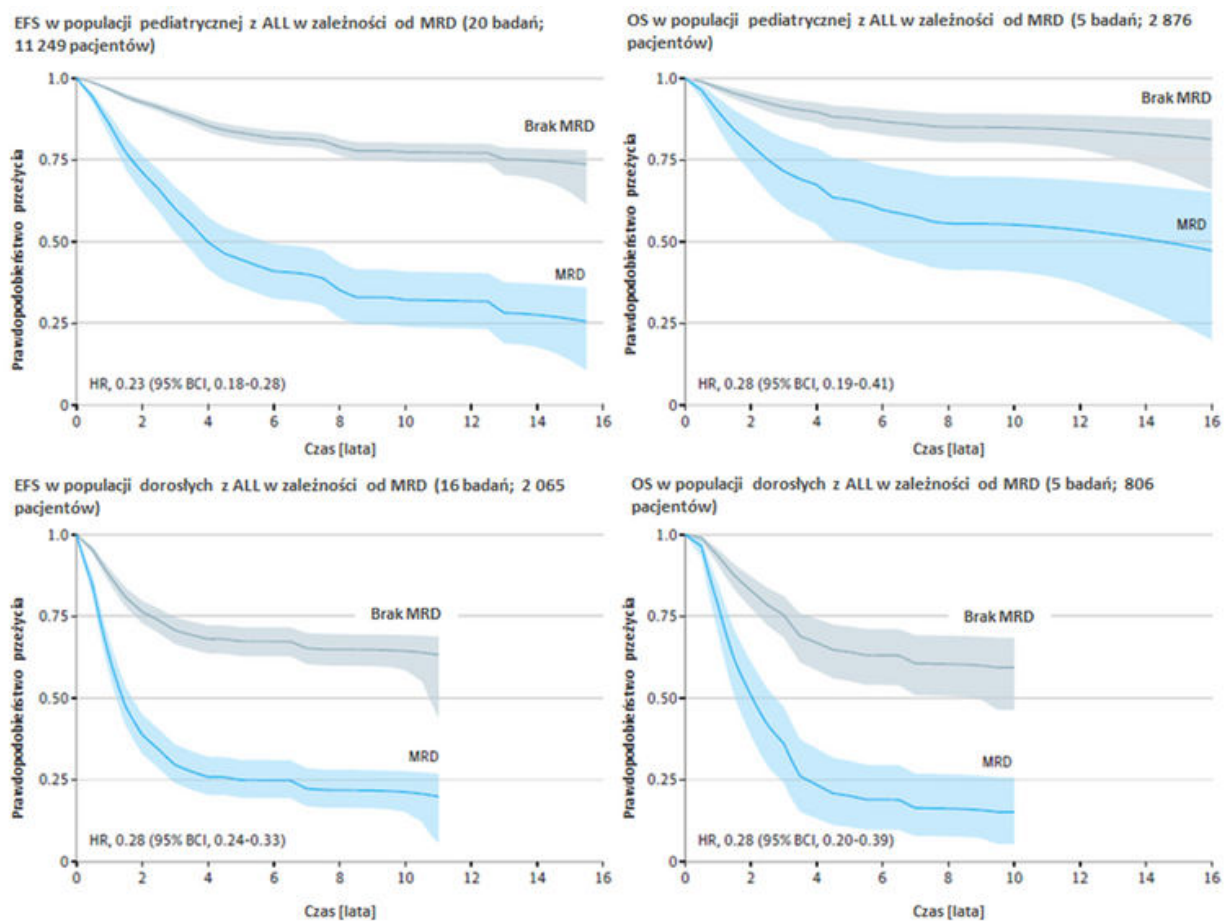
TABELA 144. WYNIKI DLA EFS I OS W POPULACJI PEDIATRYCZNEJ I W POPULACJI DOROSŁYCH

	EFS (95% BCI*)	OS (95% BCI*)
POPULACJA PEDIATRYCZNA	HR=0,23 (95% BCI : 0,18; 0,28)	HR=0,28 (95% BCI: 0,19; 0,41)
POPULACJA DOROSŁYCH	HR=0,28 (95% BCI: 0,24; 0,33)	HR=0,28 (95% BCI: 0,20; 0,39)

Opracowanie własne na podstawie Berry 2017

Na Wykresie 76 zaprezentowano wyniki dla EFS dla populacji dorosłych i populacji pediatrycznej, w zależności od MRD. Zarówno w populacji pediatrycznej jak i w populacji dorosłych, negatywny status MRD był związany z lepszymi wynikami długoterminowymi. Przykładowo, 10-letnie EFS dla MRD(-) względem MRD(+) wyniosło odpowiednio 77% vs 32% dla populacji pediatrycznej i 64% vs 21% dla populacji dorosłych. Korzyść względna w odniesieniu do EFS, wynikająca z osiągnięcia MRD (-) wynosiła: HR=0,23 (95% BCI [34]: 0,18; 0,28) dla populacji pediatrycznej i HR=0,28 (95% BCI: 0,24; 0,33) dla populacji dorosłych. Podobnie, korzyść względna w odniesieniu do OS przedstawiała się następująco: HR=0,28 (95% BCI: 0,19; 0,41) dla populacji pediatrycznej i HR=0,28 (95% BCI: 0,20; 0,39) dla populacji dorosłych. Wyniki przedstawiono w Tabela 144.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują na silną zależność pomiędzy MRD a klinicznie istotnymi punktami końcowymi (EFS i OS). Zależność ta została potwierdzona zarówno dla populacji dorosłych pacjentów z ALL, jak i populacji pediatrycznej.



WYKRES 76. WYNIKI DLA EFS I OS DLA POPULACJI PEDIATRYCZNEJ I POPULACJI DOROSŁYCH, W ZALEŻNOŚCI OD MRD

Za Berry 2017 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

[34] BCI - Bayesowski przedział ufności, (ang. Bayesian credible interval)

W ramach badania Gokbuget 2012 oceniano odpowiedź molekularną po indukcyjnej/konsolidacyjnej chemioterapii u dorosłych pacjentów z ALL, Ph- oraz jej wpływ na CCR, DFS i OS po 5 latach. **Wykazano, że u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) molekularną po terapii konsolidacyjnej (po 16 tyg.) prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej remisji całkowitej (CCR, ang. continuous complete remission) było istotnie wyższe w porównaniu do pacjentów bez odpowiedzi molekularnej (74% vs 35%, $p < 0,0001$). Podobnie, istotnie wyższe było przeżycie wolne od choroby (DFS) (67% vs 25%; $p < 0,0001$) oraz prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) (odpowiednio 80% vs 42%; $p = 0,0001$).** U pacjentów, których nie poddano SCT podczas pierwszego nawrotu choroby, mediana czasu do wystąpienia nawrotu wynosiła 7,6 miesiąca. CCR i OS po 5 latach wyniosły odpowiednio 12% i 33%. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 145)

Zdaniem autorów badania, odpowiedź molekularna u pacjentów z ALL stanowi istotny czynnik prognostyczny dla wyników długoterminowych.

Autorzy podkreślają, że brak odpowiedzi molekularnej pozwala na zidentyfikowanie pacjentów o gorszym rokowaniu i poddanie ich allo-SCT. Wykonanie przeszczepu po niepowodzeniu terapii konsolidacyjnej (tydzień 16.) było związane ze istotną poprawą wyników długoterminowych w odniesieniu do CCR i DFS, w porównaniu do pacjentów, których nie poddano SCT. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Znaczenie allo-SCT dla poprawy wyników długoterminowych podkreślono również w badaniu Eckert 2013, które zostało przeprowadzone z udziałem populacji pediatrycznej z ALL.

U pacjentów z niską odpowiedzią molekularną zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do prawdopodobieństwa EFS po 8 latach na korzyść pacjentów, u których przeprowadzono allo-SCT w porównaniu do pacjentów bez allo-SCT (74% vs 25%, $p < 0,001$).

W subpopulacji pacjentów z niską odpowiedzią molekularną (mierzona MRD) przeprowadzenie allo-SCT było związane z poprawą wyników w zakresie prawdopodobieństwa EFS i OS – brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu do pacjentów z dobrą odpowiedzią molekularną ($p = 0,292$ dla EFS i $p = 0,103$ dla OS).

Autorzy konkludują, że allo-SCT znacząco poprawił rokowanie u pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią MRD i umiarkowanym ryzykiem nawrotu choroby. **Jednocześnie podkreślają znaczenie MRD jako wskaźnika pozwalającego na identyfikację pacjentów, odnoszących korzyści z allo-SCT.**

TABELA 146. WPŁYW ALLO-SCT NA WYNIKI PO 5 LATACH (CCR, DFS I OS) U PACJENTÓW PO NIEPOWODZENIU TERAPII KONSOLIDACYJNEJ (TYDZIEŃ 16.)

Parametr	N	brak allo-SCT		allo-SCT		p
		N	%±SD	N	%±SD	
CCR	120	63	12 ± 5	57	66 ± 8	<0,0001
DFS	120	63	11 ± 4	57	44 ± 8	<0,0001
OS	120	63	33 ± 7	57	54 ± 8	0,06

Opracowanie własne na podstawie Gokbuget 2012

TABELA 145. WYNIKI OTRZYMANE PO 5 LATACH, W ZALEŻNOŚCI OD ODPOWIEDZI MOLEKULARNEJ UZYSKANEJ PO LECZENIU INDUKCYJNYM (DZIEŃ 71.) I TERAPII KONSOLIDACYJNEJ (16. TYDZIEŃ)

Parametr	dzień 71. po leczeniu indukcyjnym						tydzień 16. po terapii konsolidacyjnej					
	N	MolCR		MolFail		p	N	MolCR		MolFail		p
		n	%±SD	n	%±SD			n	%±SD	n	%±SD	
CCR	579*	407	70 ± 3	172	39 ± 5	<0,0001	504	384	74 ± 3	120	35 ± 5	<0,0001
CCR (Z WYKLUCZENIEM PACJENTÓW PO ALLO-SCT)	424	333	68 ± 3	91	26 ± 6	<0,0001	396	333	74 ± 3	63	12 ± 5	<0,000
DFS	579	407	63 ± 3	172	31 ± 4	<0,0001	504	384	67 ± 3	120	25 ± 5	<0,0001
DFS (Z WYKLUCZENIEM PACJENTÓW PO ALLO-SCT)	424	333	60 ± 3	91	20 ± 5	<0,0001	396	333	68 ± 3	63	10 ± 4	<0,0001
OS	580	407	79 ± 3	173	47 ± 5	<0,0001	504	384	80 ± 3	120	42 ± 5	<0,0001
OS (Z WYKLUCZENIEM PACJENTÓW PO ALLO-SCT)	424	333	80 ± 3	91	36 ± 6	<0,0001	396	333	81 ± 3	63	33 ± 7	<0,0001

Wyniki przedstawiono dla populacji łącznej.

*Nie osiągnięto 5 lat

MolCR – całkowita odpowiedź molekularna (ang. molecular complete response); MolFail – brak odpowiedzi molekularnej (ang. molecular failure); allo-SCT – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. allogenic stem cell transplantation)

Opracowanie własne na podstawie Gokbuget 2012

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Odpowiedź molekularna u pacjentów z ALL stanowi istotny czynnik prognostyczny dla wyników długoterminowych.
2. Poziom MRD uznaje się, na chwilę obecną, za najistotniejszy wskaźnik prognostyczny w ostrych białaczkach limfoblastycznych. Podczas terapii nowymi lekami, które spowodowały utrzymanie się CR u pacjentów z nawrotowym lub opornym ALL, MRD <0,01% stanowi dowód potwierdzający skuteczność terapii. (FDA 2018)
3. Wczesna ocena MRD u dorosłych z ALL jest silnym i niezależnym czynnikiem prognostycznym w dużym stopniu wspomagającym podejmowanie decyzji terapeutycznych bądź ich modyfikację.
4. Podstawową wartość prognostyczną mają oznaczenia poziomu MRD dla oceny odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji remisji, co stanowi podstawę dla stratyfikacji dalszego leczenia, poprzez odpowiedni dla grupy ryzyka dobór protokołów terapeutycznych. Stratyfikacja oparta o kryterium poziomu MRD umożliwia zastosowanie bardziej intensywnego leczenia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz na ograniczenie intensywności leczenia, a tym samym występowania efektów ubocznych związanych z toksycznością chemioterapii, w przypadku pacjentów w mniejszym stopniu zagrożonych wznową choroby.
5. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w ramach badania Berry 2017 wskazują na silną zależność pomiędzy MRD a klinicznie istotnymi punktami końcowymi (EFS i OS). Zależność ta została potwierdzona zarówno dla populacji dorosłych pacjentów z ALL jak i populacji pediatrycznej.
6. Wykazano, że u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) molekularną po terapii konsolidacyjnej (po 16 tyg.) prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej remisji całkowitej (CCR) było istotnie wyższe w porównaniu do pacjentów bez odpowiedzi molekularnej. Podobnie, istotnie wyższe było przeżycie wolne od choroby (DFS) oraz prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS). (Gokbuget 2012)
7. Brak odpowiedzi molekularnej pozwala na zidentyfikowanie pacjentów o gorszym rokowaniu i poddanie ich allo-SCT.
8. Allo-SCT jest związany z poprawą w odniesieniu do CCR i DFS w populacji dorosłych z ALL (Gokbuget 2012) oraz poprawą w odniesieniu do EFS w populacji pediatrycznej z ALL. (Eckert 2013)

1. Czyż A., Giebel S. Wytyczne PTOK, 2020. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2020 rok. Tom II. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne (data aktualizacji 26.05.2020)
2. Saleh K., Fernandez A., Pasquier F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Cancers* (Basel). 2022; 14(7): 1805.
3. Rekomendacja nr 38/2016 z dnia 6 lipca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 5 mg, 60 tabl.; Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 45 mg, 30 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”
4. Malard F., Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020; 395(10230):1146-1162.
5. Harvey R.C., Tasian S.K. Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2020; 4(1):218-228
6. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H. et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27 (Supplement 5): v69-v82
7. Muffly L., Kebriaei P. Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults: Therapeutic options and dilemmas in 2020. *Semin Hematol*, 2020; 57(3):137-141.
8. Brown P.A., Wieduwilt M., Logan A., DeAngelo D.J., Wang E.S., Fathi A., Cassaday R.D., Litzow M., Advani A., Aoun P., Bhatnagar B., Boyer M.W., Bryan T., Burke P.W., Coccia P.F., Coutre S.E., Jain N., Kirby S., Liu A., Massaro S., Mattison R.J., Oluwole O., Papadantonakis N., Park J., Rubnitz J.E., Uy G.L., Gregory K.M., Ogburn N., Shah B. Guidelines Insights: Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019, 17(5): 414-423.
9. DeAngelo D.J., Jabbour E., Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020, 40: 330-342
10. Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, et al. End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood.* 2007; 109(5):1810-1816
11. Gökbuğet N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120:1868-1876
12. Szczepanski T. Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia.* 2007;21(4):622-626
13. Campana D. Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(5):1083-1098
14. [iii] Aldoss I., Stein A.S. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma.* 2018, 59(5):1033-1050
15. Merli P., Iversen M., Truong T.H., Marquart H.V., Buechner J., Wöfl M., Bader P. Minimal Residual Disease Prior to and After Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukaemia: What Level of Negativity Is Relevant? *Front. Pediatr.* 2021, 9:777108.
16. Miccalfe B., Nistico R., Bjerrum O.W., Sarac S.B., Butler D., Serracino-Ingott A., Borg J.J. Outcomes and endpoints in clinical trials supporting the marketing authorisation of treatments in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Drug Discov Today.* 2022, 27(9): 2440-2466
17. Pukownik E., Gil L., Styczyński J. Minimalna choroba resztkowa w ostrych białaczkach u dzieci i dorosłych. *Acta Haematologica Polonica* 2014; 45: 330-339
18. Inaba H, Greaves M, Mullighan ChG. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2013;381:1943-1955
19. Coustan-Smith E, Song G, Clark Ch, et al. New markers for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;117:6267-6276
20. Kotrova M., Trka J., Kneba M., Brüggemann M. Is Next-Generation Sequencing the way to go for Residual Disease Monitoring in Acute Lymphoblastic Leukemia?. *Mol Diagn Ther.* 2017, 21(5), 481-492.
21. Kruse A., Abdel-Aziz N., Kim H. N., Ruan Y., Phan V., Ogana H., Wang W., Lee R., Gang E. J., Khazal S., Kim Y. M. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *IJMS*, 2019, 21(3), 1054.
22. Dawidowska M., Wachowiak J. Rozwój badań molekularnych w hematologii – monitorowanie minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej i potransplantacyjnego chimeryzmu hematopoetycznego. *Nowiny Lekarskie* 2007, 76, 3, 282-291
23. Giebel S., Marks D.I., Boissel N., Baron F., Chiaretti S., Ciceri F., Cornelissen J.J., Doubek M., Esteve J., Fielding A., Foa R., Gorin N.C., Gökbuğet N., Hallböök H., Hoelzer D., Paravichnikova E., Ribera J.M., Savani B., Rijneveld A.W., Schmid C., Wartiovaara-Kautto U., Mohty M., Nagler A., Dombret H. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2019, 54(6): 798-809.
24. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;7-12
25. Stow P, Key L, Chen X, et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:4657-4663
26. Hołowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol* 2008;142:227-237
27. Correia RP, Bento LC, de Sousa FA, Barroso RS, Campregher PV, Bacal NS. How I investigate minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol*, 43(3): 354-363
28. Samra B., Jabbour E., Ravandi F., Kantarjian H., Short N.J. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *J Hematol Oncol.* 2020, 13(1):70.
29. Della Starza I., Chiaretti S., De Propriis M.S., Elia L., Cavalli M., De Novi L.A., Soscia R., Messina M., Vitale A., Guarini A., Foà R. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Technical and Clinical Advances. *Front. Oncol.* 2019, 9: 726.
30. Brisco M.J., Condon J., Hughes E. et al.: Outcome prediction in childhood acute lymphoblastic leukemia by molecular quantification of residual disease at the end of induction. *Lancet*, 1994, 343, 196-200
31. Eckert C., Biondi A., Seeger K. et al.: Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, 2001, 358, 1239-1241
32. DeFilipp Z., Advani A.S., Bachanova V., Cassaday R.D., Deangelo D.J., Kebriaei P., Rowe J.M., Seftel M.D., Stock W., Tallman M.S., Fanning S., Inamoto Y., Kansagra A., Johnston L., Nagler A., Sauter C.S., Savani B.N., Perales M.A., Carpenter P.A., Larson R.A., Weisdorf D. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019, 25(11):2113-2123.
33. Bader P., Hancock J., Kreyenberg H. et al.: Minimal residual disease (MRD) status prior to allogeneic stem cell transplantation is a powerful predictor for post-transplant outcome in children with ALL. *Leukemia*, 2002, 16, 1668-1672
34. Berry D.A., Zhou S., Higley H. et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia A Meta-analysis. *JAMA Oncology* Published online May 11, 2017
35. Eckert C., Henze G., Seeger K. et al. Use of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Based on Minimal Residual Disease Response Improves Outcomes for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in the Intermediate-Risk Group. *J Clin Oncol* 31:2736-2742
- 36.



SZPICZAK PLAZMOCYTOWY

WSKAZANIA HEMATOONKOLOGICZNE

2017

5.2.4. Szpiczak plazmocytowy (MM)

Charakterystyka choroby

Szpiczak plazmocytowy (dawna nazwa: szpiczak mnogi; MM, ang. *multiple myeloma*) to choroba nowotworowa charakteryzująca się proliferacją klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym. Chorobie towarzyszy zazwyczaj wydzielanie monoklonalnej immunoglobuliny wykrywanej w surowicy i/lub moczu. Uważa się, że u ok. 69% osób powyżej 50. roku życia stanem przednowotworowym poprzedzającym szpiczaka plazmocytowego jest MGUS (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*). Przebieg MGUS jest bezobjawowy, jego rozpoznanie jest na ogół przypadkowe, często na podstawie badań elektroforezy. Szacuje się, że MGUS progresuje do szpiczaka plazmocytowego z częstotliwością 1% rocznie. Wśród niektórych pacjentów udaje się rozpoznać pośredni, bezobjawowy przednowotworowy etap choroby (bardziej zaawansowany niż MGUS), który określany jest mianem szpiczaka "tłącego się" lub bezobjawowego (SMM, ang. *smouldering multiple myeloma*). Określa się, że SMM progresuje do szpiczaka z częstością 10% w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, 3% w ciągu kolejnych 5 lat oraz 1,5% rocznie w kolejnych latach.

Szpiczak stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych oraz ok. 14% spośród wszystkich nowotworów układu krwiotwórczego. Współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,5–6 na 100 000 mieszkańców, a współczynnik umieralności szacowany jest na 4,1/100 000. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 70 lat, przy czym około 20-30% przypadków to pacjenci >80 roku życia, jedynie ok. 5% chorych ma <60 r.ż., jeszcze mniej <40 r.ż. (ok. 2%). Występowanie szpiczaka jest nieco częstsze u mężczyzn niż u kobiet (współczynnik 1,21).

W Polsce pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków w 2013 i 2014 roku szpiczak był trzecią chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych i stanowił odpowiednio 20% i 19% spośród nowotworów układu limfoidalnego. W 2014 roku w Polsce odnotowano niemal 1 500 nowych zachorowań oraz około 1 280 zgonów z powodu szpiczaka plazmocytowego. (Tabela 147)

TABELA 147. LICZBA NOWYCH ZACHOROWAŃ I ZGONÓW Z POWODU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO W POLSCE Z UWZGLĘDNIENIEM PŁCI

	2013			2014		
	kobiety	mężczyźni	łącznie	kobiety	mężczyźni	łącznie
Liczba nowych zachorowań	796	708	1504	771	727	1498
Liczba zgonów	612	552	1164	676	606	1282

Opracowanie własne na podstawie Didkowska 2015, Wojciechowska 2016

Co istotne, dane literaturowe wskazują, że populacja w Polsce jest najpewniej niedoszacowana (nowych zachorowań może być nawet ok. 2 500 przypadków rocznie). Według ekspertów z dziedziny hematologii w Polsce żyje obecnie ok 9-10 tys. chorych na szpiczaka plazmocytowego, dane z NFZ mówią o 9 500 chorych.

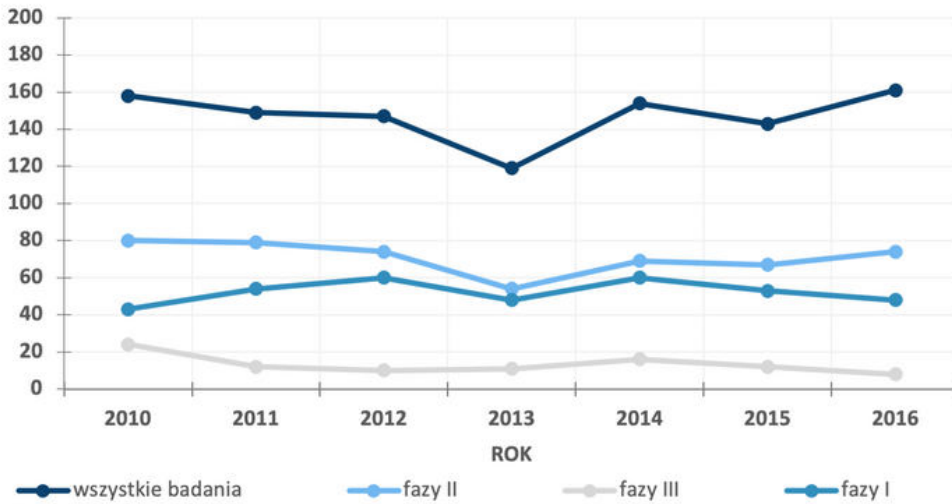
Etiologia choroby nie jest dobrze znana. Przypuszcza się, że pewną rolę odgrywają czynniki genetyczne oraz długotrwała stymulacja antygenowa związana z zakażeniami bakteryjnymi lub wirusowymi. Wskazuje się dziedziczną podatność na chorobę – bezpośredni krewni chorego mają 3,7-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na MM. Ponadto do zachorowania może przyczynić się długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, pestycydy oraz inne przemysłowe środki toksyczne.

Charakterystyka punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych we wskazaniu szpiczak plazmocytowy

W celu zweryfikowania trendów w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych [34] prowadzonych we wskazaniu szpiczak plazmocytowy, przeanalizowano bazę clinicaltrials.gov, począwszy od 2010 roku.

Odnaleziono 1158 badań klinicznych prowadzonych w ww. wskazaniu (stan na wrzesień 2017 r.). Najwięcej badań prowadzono w 2016 (161 badań) oraz w 2010 roku (158 badań). (Wykres 77)

[34] Baza clinicaltrials.gov nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.

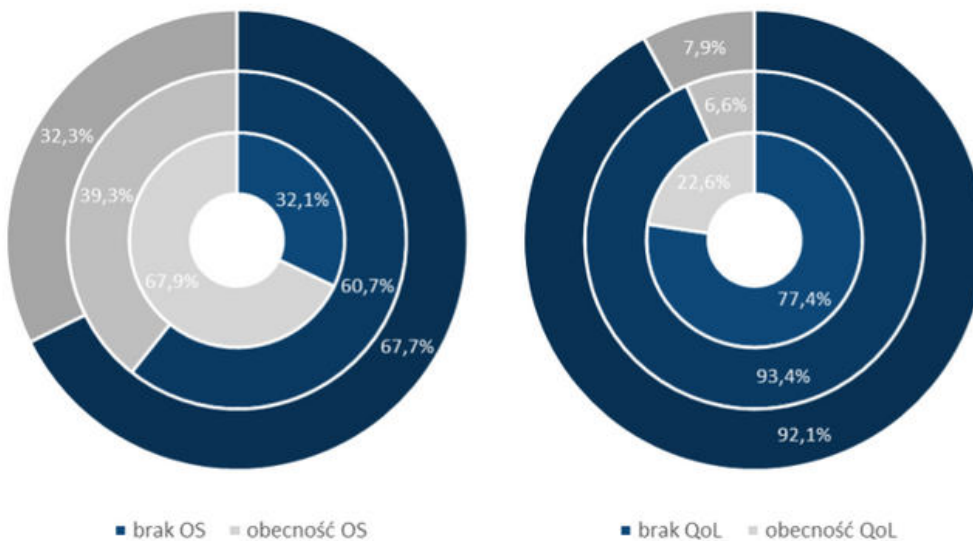


WYKRES 77. LICZBA BADAŃ KLINICZNYCH ORAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM I, II I III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU SZPICZAK PLAZMOCYTOWY

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov.

Zestawiono odsetkowe dane dla pomiaru punktów końcowych uznawanych za złoty standard w badaniach klinicznych – OS i QoL we wszystkich analizowanych badaniach oraz z podziałem na badania fazy II i III. (Wykres 78).

Oceny przeżycia dokonano w ok. 32% badań we wskazaniu szpiczak plazmocytowy, podczas gdy QoL raportowany jest w niespełna 8% badań. W przypadku badań III fazy parametr OS analizowany jest w 68% przypadków, a QoL – 23%.



WYKRES 78. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM RAPORTUJĄCYCH OS ORAZ QoL; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY.

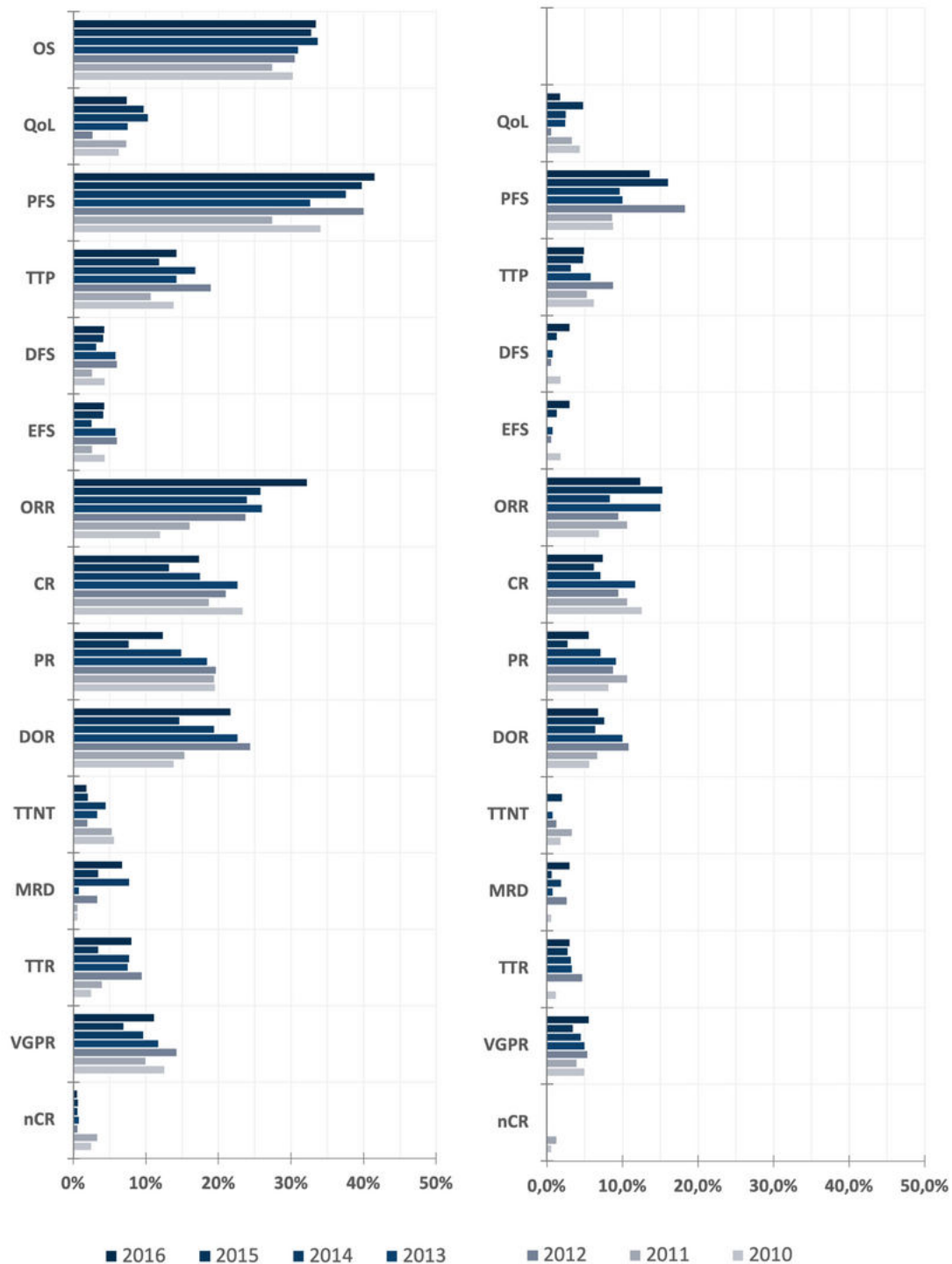
Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov.

Przeprowadzono również analizę w zakresie wykorzystania innych punktów końcowych w wyszukanych badaniach klinicznych. Określono odsetki badań, w których raportowano poszczególne punkty końcowe w odniesieniu do wszystkich badań prowadzonych we wskazaniu szpiczak plazmocytowy oraz rozkład procentowy badań klinicznych w MM raportujących poszczególne punktu końcowe przy jednoczesnym braku raportowania przeżycia całkowitego. (Wykres 79)

Analizę przeprowadzono w odniesieniu do najczęściej raportowanych punktów końcowych: OS, QoL, PFS, TTP,

DFS, EFS, ORR, CR, PR, DOR, TTNT, MRD, TTR, VGPR oraz nCR.

Najczęściej raportowanym punktem końcowym jest PFS (średnio wykorzystywany jest w 37% badań). Przeżycie całkowite raportuje się w niespełna 1/3 badań (32%). Kolejne parametry, tj. ORR, DOR i CR analizowano odpowiednio w 24%, 20% i 19% badań. Należy przy tym podkreślić wzrost odsetka badań wykorzystujących PFS oraz ORR w ostatnich latach.



WYKRES 79. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH WE WSKAZANIU SZPICZAK PLAZMOCYTOWY: A) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE, B) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Wśród badań nie analizujących wskaźnika przeżycia całkowitego, najczęściej raportowano takie punkty końcowe jak: PFS – 12% badań, ORR – 11% badań. CR – 9% badań, DOR – 8% oraz PR - 7% badań.

Wykres 80 przedstawia procentowy rozkład badań analizujących poszczególne punkty końcowe przy

jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia całkowitego.

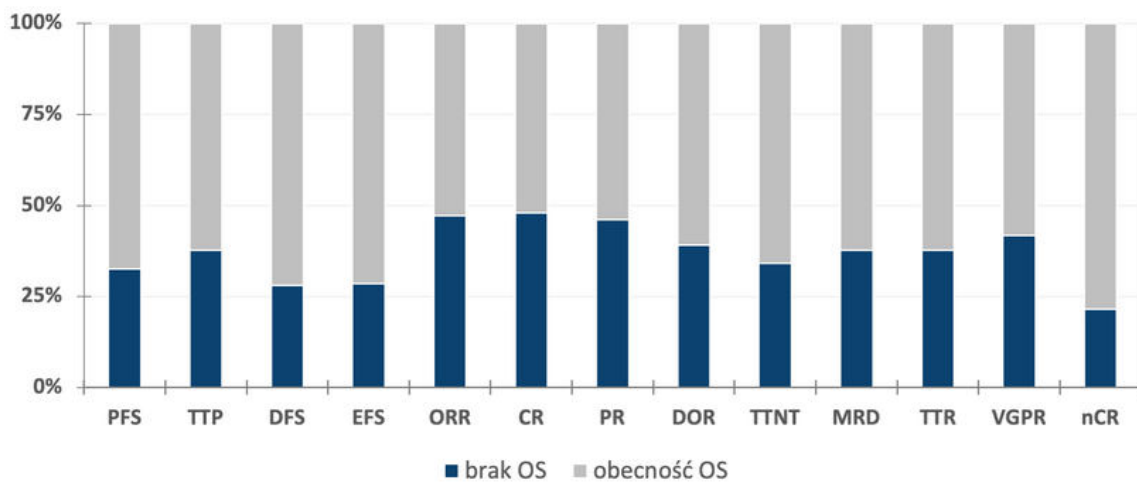
Parametry, w przypadku których w ponad 40% badań nie raportowano jednocześnie OS to: CR – 48%, ORR – 47%, PR – 46%, VGPR - 42%.

Dokonano pogłębionej analizy punktów końcowych stosowanych w badaniach klinicznych we wskazaniu oporny/nawrotowy (R/R) szpiczak plazmocytowy.

Odsetek odpowiedzi ogółem analizuje się, podobnie jak wskaźnik przeżycia całkowitego w 37% badań. Czas trwania odpowiedzi analizowany jest w 31% badań.

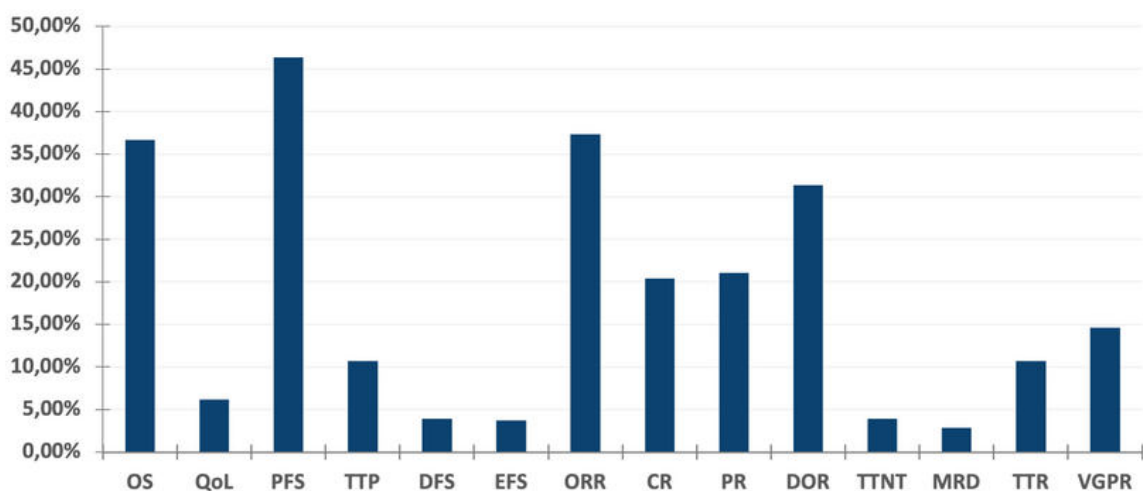
Zidentyfikowano 485 badań prowadzonych w ww. wskazaniu od 2010 roku. Odsetek badań wykorzystujących poszczególne punkty końcowe zaprezentowany został na Wykresie 81

Najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w grupie badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z oporną/nawrotową postacią szpiczaka plazmocytoowego jest PFS, który raportowany jest w 46% badań.



WYKRES 80. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU SZPICZAK PLAZMOCYTOWY

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov



WYKRES 81. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE WE WSKAZANIU SZPICZAK PLAZMOCYTOWY OPORNY/NAWROTOWY

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Leczenie szpiczaka plazmocytoowego

Rozwój i przebieg kliniczny szpiczaka jest kilkietapowy. Stan przednowotworowy stanowi wspomniana już gammopatia o nieustalonym znaczeniu (MGUS), gdzie nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego powstałego na skutek rozrostu plazmocytoów. Stanem pośrednim pomiędzy MGUS, a szpiczakiem plazmocytoowym jest szpiczak bezobjawowy, w którym zawartość komórek plazmatycznych w szpiku wynosi pomiędzy 10% a 60%. W przypadku szpiczaka bezobjawowego również nie rozpoznaje się objawów uszkodzenia narządowego, jednak poziom stężenia białka monoklonalnego lub udział procentowy plazmocytoów w biopsji tkankowej jest wyższy.

Objawy choroby są powodowane rozrostem komórek nowotworowych, które wydzielają białka i cytokiny. Najczęściej występującymi objawami klinicznym są:

- objawy ogólne – osłabienie (32%) oraz utrata masy ciała (24%),
- dolegliwości bólowe kośćca (60-70%) – umiejscowione najczęściej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, żebrach, miednicy, rzadziej w kościach długich oraz czaszce (spowodowane zmianami osteolitycznymi lub złamaniami patologicznymi),
- objawy neurologiczne (wskutek ucisku/uszkodzenia rdzenia kręgowego lub polineuropatii),
- niedokrwistość,
- hiperkalcemia (10-20%),
- nawracające zakażenia bakteryjne lub wirusowe,
- niewydolność nerek (spowodowana dużą ilością łańcuchów lekkich immunoglobulin lub hiperkalcemią/hiperkalciurią lub amyloidoza AL. Lub hiperrurykemią),
- objawy zespołu nadmiernej lepkości (wywołane wysokim stężeniem białka monoklonalnego (białka M),
- guzy plazmocytoowe pozaszpikowe, oraz
- inne rzadkie: hepatomegalia, limfadenopatia, splenomegalia.

Od chwili pojawienia się pierwszych zmian genetycznych i nowotworowych do wystąpienia pełnoobjawowej postaci choroby mija nawet 20-30 lat.

Mediana czasu przeżycia chorych z objawowym, postępującym szpiczakiem do niedawna nie przekraczała 3 do 4 lat, a obecnie dzięki wprowadzeniu nowych terapii lekowych sięga około 5-7 lat (zwłaszcza u młodszych pacjentów) w Polsce do ok. 10 lat w USA.

W przypadku objawowej formy szpiczaka dokonuje się oceny narządowego uszkodzenia zgodnie zmodyfikowanymi kryteriami CRAB – SLiM CRAB, które umożliwiają ocenę chorego w oparciu o najczęściej występujące objawy. Kryteria SLiM CRAB zostały przedstawione w Tabeli 148.

TABELA 148. ZMODYFIKOWANE KRYTERIA NARZĄDOWEGO USZKODZENIA ZWIĄZANEGO ZE SZPICZAKIEM PLAZMOCYTOWYM (SLiM CRAB)

SLiM CRAB	
C (CALCIUM – WAPŃ)	skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2,75 mmol/l (>11 mg/dl)
R (RENAL INSUFFICIENCY – NIEWYDOLNOŚĆ NEREK)	stężenie kreatyniny w surowicy >177 mmol/l (>2 mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min (zmierzony lub wyliczony)
A (ANEMIA – NIEDOKRWISTOŚĆ)	stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dl
B (BONES – KOŚCI)	jedno lub więcej ognisk osteolitycznych w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu PET-CT
S (SIXTY – 60)	odsetek klonalnych plazmocytoów w szpiku lub biopsji tkankowej ≥60%
LI (LIGHT CHAINS – ŁAŃCUCHY LEKKIE)	stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (involved/uninvolved) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego metodą opartą na przeciwciałach poliklonalnych ≥100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (involved) wynosi ≥100 mg/dl
M (MAGNETIC RESONANCE – REZONANS MAGNETYCZNY)	obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (whole body stir) o wymiarze co najmniej 5mm każdy

Opracowanie własne na podstawie Rajkumar 2014

W wielu badaniach określono czynniki prognostyczne, są to: β 2 mikroglobulina, albumina, CRP (białko C-reaktywne) oraz dehydrogenaza mleczanowa (LDH). Do roku 2005 klasyfikacji szpiczaka plazmocytoowego dokonywano w oparciu o klasyfikację zaawansowania choroby wg Duriego i Salmona z 1975 roku, która ocenia masę nowotworu, analizując: stężenie hemoglobiny, wapnia, białka M w surowicy oraz zmian osteolitycznych występujących w kościach. (Tabela 149)

TABELA 149. KLASYFIKACJA DURIEGO I SALMONA

Stadium	Kryteria
STADIUM I (MAŁA MASA NOWOTWORU)	wszystkie poniższe parametry: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie Hb >10 g/dl (6,205 mmol/l) • stężenie białka monoklonalnego M: IgG <50 g/l, IgA <30 g/l • stężenie wapnia w surowicy ≤11mg/dl (2,75 mmol/l) • dobowe wydalanie wapnia z moczem <150 mg (4 mmol/l) • dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich <4 g • bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne
STADIUM II (POŚREDNIA MASA NOWOTWORU)	parametry nieodpowiadające stadium I i III
STADIUM III (DUŻA MASA NOWOTWORU)	obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie Hb <8,5 g/dl (5,27 mmol/l) • stężenie białka monoklonalnego M: IgG >70 g/l, IgA >50 g/l • stężenie wapnia w surowicy >11 mg/dl (2,75 mmol/l) • dobowe wydalanie wapnia z moczem >150 mg (4 mmol/l) • dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich >12 g • liczne zmiany osteolityczne
PODKLASYFIKACJA (WYDOLNOŚĆ NEREK)	
A	stężenie kreatyniny w surowicy <2 mg/dl (176,9 mmol/l)
B	stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl (176,9 mmol/l)

Opracowanie własne na podstawie Dmoszyńska 2017

Obecnie odchodzi się od klasyfikacji Duriego-Salmona i zaleca się stosowanie klasyfikacji ISS (*International Staging System*) w oparciu o poziom $\beta 2$ mikroglobuliny oraz albuminy lub zmodyfikowanej ISS (R-ISS) (ESMO 2017). Głównym czynnikiem prognostycznym jest status cytogenetyczny, określane za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, ang. fluorescent in situ hybridization). Szczególnie niekorzystne wyniki charakteryzują pacjentów z aberracjami cytogenetycznymi typu t(4;14), del(17p), t(14;16) oraz w obrębie chromosomu 1. **Dodanie do sytemu oceny ISS dodatkowych czynników prognostycznych: ocenę cytogenetyczną FISH oraz LDH może istotnie poprawić ocenę prognostyczną w zakresie PFS oraz OS, zgodnie z nowymi kryteriami R-ISS (zmodyfikowane kryterium ISS).** Aktualnie zalecane klasyfikacje przedstawiono w Tabeli 150.

TABELA 150. KLASYFIKACJA ISS ORAZ ZMODYFIKOWANA ISS (R-ISS)

Stadium	Parametr	PFS	OS	
		mediana (mies.)	mediana (mies.)	5-letni odsetek [%]
ISS				
ISS 1	$\beta 2$ -M <3,5 mg/l albo $\geq 3,5$ g/dl			
ISS 2	nie spełnia kryteriów ISS1 i ISS3		-	
ISS 3	$\beta 2$ -M $\geq 5,5$ mg/l			
R-ISS				
R-ISS 1	$\beta 2$ -M <3,5 mg/l albo $\geq 3,5$ g/dl oraz brak aberracji wysokiego ryzyka (t(4;14), del(17p), t(14;16)) oraz stężenie LDH w normie	62	NR	82
R-ISS 2	nie spełnia kryteriów R-ISS1 i R-ISS3	44	83	62
R-ISS 3	$\beta 2$ -M $\geq 5,5$ mg/l oraz obecność aberracji wysokiego ryzyka (t(4;14), del(17p), t(14;16)) lub stężenie LDH powyżej normy	29	43	40

Opracowanie własne na podstawie Moreau 2017, Palumbo 2015

Wyróżnia się również inne niekorzystne czynniki rokownicze, tj.:

- ogólne (wiek 65 r.ż., III stadium ISS, zły stan ogólny przed leczeniem, niewydolność nerek, IgA łańcucha lekkiego, łańcuch lekki typu lambda),
- histologiczne (plazmoblastyczny, niedojrzały rozrost, zajęcie szpiku w firmie litego nacieku),
- biochemiczne (wysokie stężenie $\beta 2$ -M, wysokie stężenie wolnych łańcuchów lekkich, podwyższone LDH, IL6 lub CRP we surowicy),
- immunologiczne (mała ekspresja receptorów CD49e i CD11a na komórkach szpikowych, duża ekspresja antygenów CD40 i CD28, krążące plazmocyty we krwi).

Ze względu na dostępność nowych metod diagnostycznych oraz dokładniejszą ocenę rokowania określonych subpopulacji pacjentów w ostatnim czasie dokonano zmiany kryteriów rozpoznania form przedszpiczakowych.

TABELA 151. KRYTERIA ROZPOZNANIA FORM PRZEDSZPICZAKOWYCH

MGUS (nie IgM)	MGUS (IgM)	MGUS (kappa lub lambda)	szpiczak bezobjawowy
obecność białka monoclonalnego w surowicy (IgG lub IgA) <30 g/l	obecność białka monoclonalnego w surowicy (IgM) <30 g/l	nieprawidłowy stosunek stężeń łańcuchów lekkich w surowicy (kappa/lambda) (FLCr: <0,26 lub >1,65) oraz wzrost stężenia klonalnych łańcuchów lekkich w surowicy przy nieprawidłowym FLCr oraz brak gammapatii łańcucha ciężkiego w immunofiksacji oraz białko monoclonalne <500 mg/dobę (w dobowej zbiórce moczu)	obecność białka monoclonalnego w surowicy (IgG lub IgA) \geq 30 g/l lub białko monoclonalne \geq 500 mg/dobę (w dobowej zbiórce moczu)
ORAZ	ORAZ	ORAZ	ORAZ
odsetek klonalnych plazmocytołów w szpiku <10%	odsetek klonalnych limfoplazmocytołów w szpiku <10%	odsetek klonalnych plazmocytołów w szpiku <10%	odsetek klonalnych plazmocytołów w szpiku 10-60%
ORAZ	ORAZ	ORAZ	ORAZ
brak SLiM-CRAB oraz amyloidozy	brak objawów niedokrwistości, limfadenopatii oraz innych objawów z powodu choroby limfoproliferacyjnej	brak SLiM-CRAB oraz amyloidozy	brak SLiM-CRAB oraz amyloidozy

FLCr – stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich (ang. free light chain concentration ratio)
Opracowanie własne na podstawie Dmoszyńska 2017

Obecnie nie zaleca się podejmowania leczenia pacjentów z bezobjawową formą szpiczaka. Wskazuje się na potrzebę prowadzenia badań klinicznych na grupie pacjentów wysokiego ryzyka ze szpiczakiem „tłącym się”.

Leczenie szpiczaka plazmocytołowego powinno zostać zainicjowane w oparciu o definicje rozpoznania szpiczaka zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG, ang. *International Myeloma Working Group*). Wybór odpowiedniego leczenia jest różnicowany przede wszystkim ze względu na wiek pacjenta oraz ogólny stan pacjenta kwalifikujący do procedury auto-HSCT. Celem leczenia w pierwszej linii jest uzyskanie remisji oraz wydłużenie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. Wśród pacjentów starszych, przy braku możliwości dokonania przeszczepu leczenie powinno opierać się na protokołach opartych na melfalanie w niskich dawkach z dodatkiem nowych leków tj. bortezomib, talidomid oraz lenalidomid. Rekomenduje się przede wszystkim wykorzystanie bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP) lub lenalidomidem w kombinacji z niskimi dawkami deksametazonu (Rd). U pacjentów młodszych i w dobrym stanie ogólnym (<65 r.ż. lub <70 r.ż. w dobrej kondycji klinicznej) standardem leczenia jest terapia wysokodawkowa (np. bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem i lekiem immunomodulującym) z auto-SCT.

W 2015 roku FDA zaakceptowała 14 leków przeciwnowotworowych, z tego 4 stanowiły leki we wskazaniu szpiczak plazmocytołowy (panobinostat, daratumumab, elotuzumab oraz icksazomib). (Tabela 152)

Ponadto rozszerzono wskazanie do stosowania lenalidomidu oraz karfilzomibu odpowiednio w 2015 i 2016 roku. Badania kliniczne przeprowadzone w celu potwierdzenia skuteczności schematów obejmujących niedawno zatwierdzone leki wskazują, że pacjenci z MM mogą osiągnąć głęboką i trwałą odpowiedź na leczenie, w tym MRD(-) oraz poprawę korzyści klinicznych.

Lepsza dostępności do wysoce skutecznych, ukierunkowanych terapii lekowych charakteryzujących się korzystnym profilem bezpieczeństwa zwiększa potencjał do wykorzystywania nowoczesnych, skutecznych schematów w oparciu o 3 lub 4 lekowe schematy. Zastąpione mogą zostać schematy dwulekowe stosowane często w ramach leczenia paliatywnego.

W Tabeli 152 zestawiono leki stosowane we wskazaniu szpiczaka plazmocytołowego z wyróżnieniem metodyki badań (także rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych. Zaznaczono również zalecenia ESMO 2017 w zakresie postępowania terapeutycznego w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Ponadto zestawiono informacje dotyczące statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

TABELA 152. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH WE WSKAZANIU SZPICZAK PLAZMOCYTOWY

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
BORTEZOMIB (VALCADE)A	Janssen Cilag	monoterapia lub BOR + pegylowana liposomalna DOK lub DEK u dorosłych pacjentów z progresją MM, którzy wcześniej otrzymali ≥ 1 linię leczenia oraz u których wykonano lub nie kwalifikują się do HSCT	MM* aktualnie <i>regular approval</i>	inhibitor proteasomu	Jednoramienne BOR	TTP, 1-rocza przeżywalność, CR, CR+nCR, CR+nCR+PR, CR+nCR+PR+MR, mediana DOR, TTR	04.2004	05.2003	Nie dotyczy	+	
					APEX BOR vs DEK						
					s.c. u R/R MM: otwarte, RCT BOR s.c. vs BOR i.v.	odsetek odpowiedzi ORR (CR+PR), CR, PR, nCR, TTP, PFS, 1-rocza przeżywalność					
					DOXIL-MMY-3001: otwarte RCT, wieloośrodkowe BOR+ pegylowana liposomalna DOK vs BOR	TTP, OS, ORR (CR+PR) (kryteria EBMT)					
					Otwarte badanie kliniczne II fazy BOR vs BOR+DEK	całkowity odsetek odpowiedzi (CR+PR) (kryteria EBMT)					
					MMY-3002 VISTA Prospektywne, międzynarodowe, RCT, otwarte III fazy BOR+MEL+PRED vs MEL+PRED	TTP, liczba pacjentów, którzy przeżyli, CR, PR, nCR					
DARATUMUMAB (DARZALEX)	Janssen Cilag	Monoterapia: dorośli R/R MM po leczeniu PI i lekiem immunomodulującym, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia	1) DAR+LEN+DEK lub DAR+BOR+DEK: dorośli z MM, którzy otrzymywali ≥ 1 linię leczenia 2) DAR+POM+DEK: MM, którzy otrzymywali ≥ 2 liniach leczenia z użyciem LEN i PI 3) DAR: MM<, ≥ 3 linie leczenia zawierające PI oraz leki immunodelujące lub pacjenci oporni zarówno na PI oraz leki immunomodulujące*	przeciwciała monoklonalne IgG1k	MMY2002: jednoramienne DAR	całkowity odsetek odpowiedzi (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), odsetek korzyści klinicznych (ORR+MR), mediana DOR, mediana TTR	05.2016	11.2015	Lek w ocenie (od 09.2017) MM w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych		
					MMY3003 otwarte, RCT DAR+LEN+DEK vs LEN+DEK	PFS, całkowita odpowiedź: (sCR+CR+VGPR+PR), SCR, CR, VGPR, PR, mediana DOR, mediana, odsetek negatywny MRD, OS (nie osiągnięto)					
					MMY3004 otwarte, RCT DAR+BOR+DEK vs BOR+DEK	-					
ELOTUZUMAB (EMPLICITI)	BMS	ELO+LEN+DEK MM dorośli, którzy otrzymywali ≥ 1 linię leczenia	ELO+LEN+DEK MM, którzy otrzymywali od 1 do 3 linii leczenia	przeciwciała monoklonalne IgG1	otwarte RCT ELO+LEN+DEK	PFS, ORR, Odpowiedź całkowita (CR+sCR), VGPR, Odpowiedź częściowa (RR/PR), Odpowiedź łączna (CR+sCR+VGPR), OS	05.2016	11.2015	-	-	-
PANOBINOSTAT (FRYDAK)	Novartis	PAN+BOR+DEK dorośli R/R MM, dorośli, którzy otrzymywali wcześniej ≥ 2 schematy leczenia zawierające BOR i lek immunomodulujący	PAN+BOR+DEK MM, dorośli, którzy otrzymywali wcześniej ≥ 2 schematy leczenia zawierające BOR i lek immunomodulujący*	inhibitor deacetylazy histonowej (HDAC)	D2308 – Panorama 1 RCT, DB, wieloośrodkowe PAN+BOR+DEK vs PLB+BOR+DEK	PFS (kryteria EBMT), OS, ORR, CR, nCR, PR	08.2015	02.2015	-	-	-
					DUS71 – Panorama 2 Dwuetapowe, otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne PAB+BOR+DEK	ORR (kryteria mEBMT), TTR, OS					

TABELA 152. C.D.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMIT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
POMALIDOMID (IMNOVID/ POMALYST)	Celgene	POM+DEK, dorośli R/R MM, którzy otrzymywali wcześniej ≥ 2 schematy leczenia obejmujące LEN i BOR i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby	POM+DEK, MM, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 schematy leczenia obejmujące LEN i PI oraz u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 60 dni od ostatniej terapii*	lek immunomodulujący	wieloośrodkowe, RCT, otwarte badanie POM+DEK(niska dawka) vs DEK (wysoka dawka)	PFS (kryteria IMWG), OS	08.2015	08.2013	-	-	-
KARFILZOMIB (KYPROLIS)	Amgen	KAR+LEN+DEK lub KAR+DEK, dorośli MM, którzy otrzymywali wcześniej ≥ 1 schematy leczenia	1) KAR+DEK lub KAR+LEN+DEK: R/R MM którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 schematy leczenia 2) KAR: R/R MM, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 schematy leczenia*	Inhibitor proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych	ASPIRE wieloośrodkowe, RCT, otwarte KRA+LEN+DEK vs LEN+DEK	PFS, OS, ORR, sCR, CR, VGPR, PR, QoL (EORTC QLQ-30)	11.2015	07.2012	-	-	-
					ENDEAVOR RCT, otwarte, wieloośrodkowe badanie KRA+DEK vs BOR+DEK	PFS, ORR, CR, VGPR					
IKSAZOMIB (NINLARO)	Takeda	IKS+LEN+DEK, dorośli MM, którzy otrzymywali wcześniej ≥ 1 schematy leczenia		inhibitor proteasomów	międzynarodowe, wieloośrodkowe RCT, DB IKS+LEN+DEK vs PLB+LEN+DEK	PFS (kryterium IMWG), ORR, CR, VGPR, PR, DOR, OS (nie osiągnięto)	11.2016	11.2015	-	-	-
					RCT, DB IKS+LEN+DEK vs PLB+LEN+DEK						
LENALIDOMID (REVLIMID)	Celgene	Monoterapia: leczenie podtrzymujące, dorośli z noworozpoznanym MM po autoHSCT		lek o działaniu immunosupresyjnym	CALGB 100104 wieloośrodkowe RCT LEN vs PLB	PFS, PFS2, mediana OS, wskaźnik 8-letniego przeżycia	06.2007	12.2005	+	+	+***
					IFM 2005-02 wieloośrodkowe RCT LEN vs PLB						
		pacjenci, którzy nie kwalifikują się do HSCT wieloośrodkowe, RCT, otwarte LEN+DEK (do progresji) vs LEN+DEK (przez 72 tygodnie) vs MEL+PRED+TAL	PFS, PFS2, OS, ORR, CR, VGPR, PR, odpowiedź ogółem (CR+VGPR+PR), DOR								
		leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do HSCT Wieloośrodkowe, RCT, DB LEN+MEL+PRED \rightarrow LEN vs LEN+MEL+PRED vs MEL+PRED	PFS, PFS2, OS, CR, PR, choroba stabilna, odpowiedź niemożliwa do oceny								
LEN+DEK, dorośli z MM, którzy otrzymywali wcześniej ≥ 1 schematy leczenia					MM-009 i MM-010 wieloośrodkowe, RCT, DB LEN+DEK vs DEK	TTP, CR, PR, ORR, PFS, OS, wskaźnik przeżycia 1-rocznego przeżycia, odpowiedź ogółem					
TALIDOMID (THALIDOMIDE CELGENE/ THALIDOMID)A	Celgene	TAL+MEL+PRED: 1. linia nieleczzonego MM u pacjentów ≥ 65 r.ż. lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej	TAL+DEK: nowo zdiagnozowani MM*	leki immunosupresyjne	IFM 99-06 Wieloośrodkowe, otwarte TAL+MEL+PRED vs MEL+PRED	OS, najlepsza odpowiedź, PFS, przetrwanie po progresji, toksyczność	04.2008	07.1998	Nie dotyczy		+/- ****

*accelerated approval, ** przeprowadzono statystyczną analizę porównawczą (*matched-pair analysis*) w celu porównania wyników z nierandomizowanego ramienia badania VELCADE w skojarzeniu z deksametazonem (faza II otwartego badania MMY-2045) z wynikami uzyskanymi w ramionach z zastosowaniem VELCADE w monoterapii z innych randomizowanych badań fazy III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001) w tym samym wskazaniu, ***-refundowany w ramach programu lekowego B.54 Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, ****- możliwy dostęp w ramach importu docelowego preparatów Myrin i Thalizer, leki dostępne w katalogu chemioterapii

a- dostępne są generyki

DOK – dokсорubicyna, BOR – bortezomib, DEK – deksametazon, MEL – melafan, PRED – prednizon, TAL – talidomid, WIN – winkrystyna, DAR – daratumumab, POM – pomalidomid, PAN – panobinostat, POM – pomalidomid, KAR – karfilzomib, DEK – deksametazon, TAL – talidomid, PLE – pleriksafor

HSCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*), nCR – niepełna odpowiedź całkowita (ang. *near Complete Response*), EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation, sCR – rygorystyczna odpowiedź całkowita, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa, PI – inhibitory proteasomów (ang. *proteasome inhibitor*), IMWG - International Myeloma Working Group, autoHSCT - autologiczny przeszczep komórek macierzystych, G-CSF - czynnik wzrostu kolonii granulocytów.

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych we wskazaniu MM

Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (IMWG) wypracowała konsensus w zakresie zaleceń dotyczących kryteriów odpowiedzi na leczenie oraz minimalnej choroby resztkowej u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.

Definicje odpowiedzi na leczenie IMWG od czasu zatwierdzenia w 2006 roku, były dwukrotnie aktualizowane, w 2011 oraz w 2016 roku. Ze względu na wdrażanie nowych terapii lekowych jakość oraz głębokość uzyskanej odpowiedzi na leczenie poprawiła się w ciągu ostatnich 5-ciu lat. Opracowane do tej pory kryteria odpowiedzi na leczenie szpiczaka plazmocytoowego dotyczyły oceny stężenia białek monoklonalnych w surowicy i moczu oraz oceny szpiku kostnego (stosunkowo niewrażliwa metoda). Biorąc pod uwagę wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie przy nowych terapiach przeciwszpiczakowych pojawiła się potrzeba zdefiniowania nowych kategorii odpowiedzi, które pozwolą określić głębszą odpowiedź niż odpowiedź definiowana jako odpowiedź całkowita (CR).

Aktualizacja kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie była konieczna w kontekście postępu jaki nastąpił w leczeniu szpiczaka w ostatniej dekadzie, m.in. dostępność nowych leków i standardów postępowania, w tym terapii wysokodawkowej, terapii konsolidacyjnej i terapii podtrzymującej.

Dotychczasowe próby koncentrowały się na identyfikowaniu obecności resztkowych komórek nowotworowych w szpiku kostnym przy użyciu cytometrii przepływowej lub metody sekwencjonowania genów. Ponadto, do oceny MRD poza szpikiem kostnym można również wykorzystać czułe techniki obrazowania. Łącząc nowe metody IMWG zdefiniowało nowe kategorie odpowiedzi MRD(-) z lub bez potwierzonego braku choroby pozaszpikowej mając na celu ujednoczenie raportowania w zakresie badań klinicznych i poza badaniami.

W ramach dokumentu wydanego przez IMWG przedstawiono nowe kryteria definiowania odpowiedzi na leczenie, ze szczególnym naciskiem na definicje i metody

oceny MRD.

Zwrócono uwagę, że poziom MRD, niewykrywany konwencjonalnymi metodami, jest prawdopodobnie jednym z najważniejszych cech przyczyniających się do zależności pomiędzy głębokością odpowiedzi, a wynikami długoterminowymi.

Nowe kryteria IMWG dla odpowiedzi na leczenie, w tym kryteria dla MRD przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 153)

Oprócz oceny obciążenia chorobą, do nowych kryteriów oceny odpowiedzi włączono również inne metody laboratoryjne w celu zdefiniowania progresji klinicznej.

W ramach wytycznych ESMO 2017 podkreśla się, że istnieje statystyczny związek pomiędzy osiągnięciem odpowiedzi CR a MRD(-) oraz PFS i OS. (ESMO 2017).

Zgodnie z wersją roboczą wytycznych Europejskiej Agencji Leków z 2018 roku, PFS uważany jest jako odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwiający wykazanie istotnych klinicznie korzyści płynących z leczenia chorych na MM w III fazie badań klinicznych. Jednakże, w przypadku PFS, ramy czasowe pozwalające na uzyskanie statystycznie i klinicznie istotnych wyników badań dla nowych leków we wczesnych liniach leczenia obejmują okres powyżej 5 lat. Dlatego też wskazuje się na konieczność określenia alternatywnych punktów końcowych, umożliwiających ocenę skuteczności nowych terapii w krótszym czasie. Jedną z nich jest minimalna choroba resztkowa (MRD). Negatywny status MRD [MDR(-)] związany jest z poprawą w zakresie PFS i OS wśród pacjentów z CR niezależnie od wykonania / braku wykonania wcześniejszego przeszczepu, stadium choroby lub statusu cytogenetycznego.

Wczesne zatwierdzenie produktu leczniczego na podstawie MRD może być rozważane w przypadku potrzeby leczniczej (ang. *medical need*) (np. gdy uzyskanie pełnych danych dot. skuteczności klinicznej w zakresie punktów końcowych zależnych od czasu zajęłoby nieproporcjonalnie dużo czasu) pod warunkiem, że dane w zakresie PFS i/lub OS zostaną przedstawione na dalszym etapie badania.

TABELA 153. KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Kryteria IMWG dla MRD	
SUSTAINED MRD(-)	MRD(-) w szpiku (NGF i/lub NGS) i potwierdzona metodą obrazowania (jak zdefiniowano poniżej) po upływie minimum 1 roku. Dalsza ocena może być wykorzystana do oceny czasu trwania MRD(-)
FLOW MRD(-)	Nieobecność fenotypowo zmienionych klonalnych komórek plazmatycznych metodą NGF w szpiku kostnym przy użyciu standardowej metody EuroFlow w celu wykrycia MRD (lub równoważnej zwalidowanej metody) o minimalnej czułości 1 na 10 ⁵ komórek jądrowych
SEQUENCING MRD(-)	Nieobecność komórek klonalnych (NGS) w szpiku kostnym; obecność definiowana jako mniej niż 2 identyczne odczyty sekwencyjne otrzymane po sekwencjonowaniu DNA z próbki szpiku kostnego z wykorzystaniem LymphoSIGHT (lub równoważnej zwalidowanej metody) o minimalnej czułości 1 na 10 ⁵ komórek jądrowych
IMAGING-POSITIVE MRD(-)	MRD(-) wykazana techniką NGF lub NGS oraz zanik każdego obszaru o zwiększonym wychwycie znacznika (zidentyfikowanego przed leczeniem) lub spadek puli krwi narządów śródpiersia poniżej SUV lub poniżej wartości odpowiadającej otaczającej zdrowej tkance
Standardowe kryteria odpowiedzi IMWG	
RYGORYSTYCZNA ODPOWIEDŹ CAŁKOWITA	<ul style="list-style-type: none"> całkowita remisja (zgodnie z definicją poniżej) nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunohistochemicznie (proporcja komórek κ/λ ≤4:1 lub ≥1:2, ocena min. 100 plazmacytów)
ODPOWIEDŹ CAŁKOWITA	<ul style="list-style-type: none"> ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu, <5% plazmacytów w szpiku całkowite zniknięcie guzów plazmacytoma w tkankach miękkich
BARDZO DOBRA ODPOWIEDŹ CZĘŚCIOWA	<ul style="list-style-type: none"> białko M wykrywalne w surowicy i w moczu immunofiksacją, ale niewykrywalne w elektroforezie lub ≥90% redukcja białka M w surowicy białko M w moczu <100 mg/24 h
ODPOWIEDŹ CZĘŚCIOWA	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% redukcja białka M w surowicy oraz ≥90% redukcja białka M w moczu 24 h, lub do poziomu poniżej <200 mg/24 h <p>W przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu, ≥50% redukcja różnicy pomiędzy stężeniem klonalnych i nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich jest wymagana, zamiast kryteriów dla białka M.</p> <p>W przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu jak również brak mierzalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, ≥50% redukcja plazmacytów jest wymagana zamiast kryteriów dla białka M, pod warunkiem, że wyjściowo (<i>at baseline</i>) odsetek plazmacytów w szpiku wynosił ≥30%. Dodatkowo do ww. kryteriów, jeśli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmacytoma w tkankach miękkich, wymagana jest ≥50% redukcja ich rozmiaru.</p>
MINIMALNA ODPOWIEDŹ	≥25% ale ≤49% redukcja białka M w surowicy i o 50-89% w moczu 24 h. Dodatkowo do ww. kryteriów, jeśli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmacytoma w tkankach miękkich, wymagana jest ≥50% redukcja ich rozmiaru.
STABILIZACJA CHOROBY	Nie zaleca się jako wskaźnika odpowiedzi. Stabilizację choroby najlepiej opisuje czas do progresji (TTP). Nie spełnione kryteria odpowiedzi całkowitej, bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, odpowiedzi częściowej, odpowiedzi minimalnej oraz progresji choroby.
PROGRESJA CHOROBY	<p>>25% wzrostu od najniższej potwierdzonej wartości w zakresie jednego z parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie białka M w surowicy (absolutny wzrost powinien wynosić ≥0,5g/dl); jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o >1 g/dl stężenie białka M w moczu (absolutny wzrost powinien wynosić ≥200 mg/24 h) w przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu – różnica pomiędzy stężeniem klonalnych i nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich (absolutny wzrost powinien wynosić >10 mg/dl); w przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu i braku mierzalnych klonalnych wolnych łańcuchów lekkich - odsetek plazmacytów w szpiku, niezależnie od wartości wyjściowej (absolutny wzrost powinien wynosić ≥10%); <p>pojawienie się nowej zmiany/zmian, ≥50% wzrost od wartości najniższej w zakresie SPD >1 zmiany lub ≥50% wzrost najdłuższej średnicy poprzedniej zmiany >1cm w obrębie osi krótkiej; ≥50% wzrost liczby krążących komórek plazmatycznych (min. 200 komórek/ μL), jeżeli jest to jedyna miara choroby</p>
NAWRÓT KLINICZNY	<p>Wymaga spełnienia jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie wskaźniki postępującej choroby i/lub dysfunkcja narządów (klasyfikacja CRAB) spowodowana w wyniku zaburzeń proliferacyjnych klonalnych komórek plazmatycznych; nie jest wykorzystywany w kalkulacji czasu do progresji lub przeżycia wolnego od progresji, jednak może być raportowany opcjonalnie lub do zastosowania w praktyce klinicznej; nowe zmiany kostne lub guzy plazmacytowe, znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plazmacytoma lub zmian kostnych, powiększenie o 50% (min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian; hiperkalcemia (>11 mg/dl); obniżenie poziomu hemoglobiny o >2 g/dl niezwiązane z włączonym leczeniem oraz innymi niż MM chorobami współistniejącymi; zwiększenie poziomu kreatyniny o ≥2 mg/dl od momentu rozpoczęcia leczenia, związane z MM; nadlepkość krwi związana z występowaniem paraprotein w surowicy
NAWRÓT Z CR	<ul style="list-style-type: none"> ponowne pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji lub elektroforezie zwiększenie plazmacytów w szpiku ≥ 5% wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowa plazmacytoma, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia)
NAWRÓT Z MRD(-)	<p>Wymaga spełnienia jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> utrata MRD(-) (obecność klonalnych komórek plazmatycznych - NGF lub NGS, lub nawrót udokumentowany metodami obrazowania); ponowne pojawienie się białka M w surowicy lub moczu w immunofiksacji lub elektroforezie; zwiększenie plazmacytów w szpiku ≥ 5%; wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowa plazmacytoma, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia)

NGF (ang. next-generation flow)

NGS (ang. next-generation sequencing)

Opracowanie własne na podstawie IMWG 2016

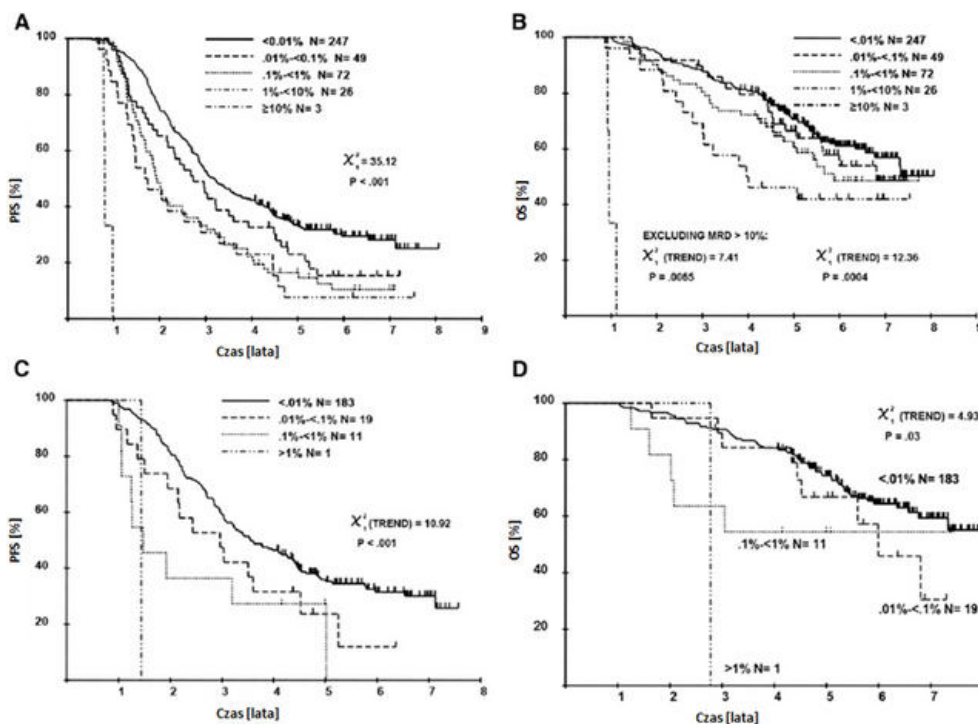
Dlatego też badania potwierdzające (ang. *confirmatory trials*) powinny być zaprojektowane tak, by obok MRD udowodnić skuteczność w zakresie OS/PFS i umożliwić określenie potencjalnych problemów wynikających z wczesnej rejestracji opartej na MRD jako pośrednim punkcie końcowym (ang. *intermediate endpoint*). Różnica w negatywnym współczynniku odpowiedzi MRD może być wykorzystana jako dowód na kliniczną skuteczność terapii w celu otrzymania wczesnej rejestracji w badaniach randomizowanych mających na celu wykazanie korzyści w zakresie PFS, gdzie pełne dane będą dostępne na późniejszym etapie.

Wersja robocza wytycznych FDA dotycząca zastosowania MRD we wskazaniach hematologicznych wskazuje na istotną poprawę w zakresie wyników badań klinicznych dla MRD, co przekłada się na wzrost zainteresowania MRD jako surogatowym punktem końcowym. Analiza danych literaturowych wskazuje na konieczność wykazania zależności między MRD a korzyścią kliniczną w różnych stadiach choroby, co jest szczególnie istotne w przypadku np. szpiczaka „tłęcego”, bezobjawowego, gdzie masa nowotworu jest niewielka, a potencjalna toksyczność lub inne, niezwiązane z chorobą czynniki, mogą wpływać na wyniki długoterminowe. MRD powinno być oceniane jedynie u pacjentów z odpowiedzią całkowitą. Stwierdzono niejasny związek między MRD a korzyściami klinicznymi

u pacjentów u których występują nieprawidłowości cytogenetyczne, dlatego podczas rozpatrywania MRD jako punktu końcowego w badaniu klinicznym, należy rozważyć indywidualne ryzyko cytogenetyczne u takich pacjentów.

Celem badania Rawstron 2015 (*The Medical Research Council Myeloma IX*) była ocena zależności pomiędzy MRD a PFS i OS u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Do badania włączono 397 pacjentów, zrandomizowanych do dwóch grup otrzymujących CTD (cyklofosfamid, talidomid i deksametazon) lub CVAD (cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę i deksametazon) od 4 do 6 cykli. Dodatkowo pacjentom podawano wysokie dawki melfalanu (200 mg/m²) i przeprowadzano u nich auto-SCT. Po upływie 100 dni od auto-SCT pacjenci byli ponownie zrandomizowani do dwóch grup: kontynuujących leczenie talidomidem lub nie otrzymujących już żadnej interwencji.

W zakresie 5-log MRD, mediana PFS wynosiła odpowiednio 0,8, 1,7, 1,9, 2,7 i 3,1 lat ($p < 0,001$), natomiast mediana OS wynosiła odpowiednio 1, 4, 5,9 i 6,8 lat, dla ostatniego poziomu nie osiągnięto mediany OS ($p < 0,001$). Podobne zależności obserwowano w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR). Na Wykresie 82 przedstawiono korelację poziomu MRD z PFS i OS.



WYKRES 82. KORELACJA POZIOMU MRD Z PFS I OS

Za Rawstron 2015 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

Przeprowadzono również analizę wielowymiarową u wszystkich pacjentów, niezależnie od odpowiedzi białek M. **Analiza wykazała, że zarówno MRD oceniane ilościowo, jak i profil ryzyka cytogenetycznego są jedynymi czynnikami predykcyjnym dla PFS i OS** ($p < 0,001$).

W badaniu PETHEMA/GEN (*Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatias Malignas/Grupo Espanol de MM*) **MRD został uznany za najbardziej istotny czynnik prognostyczny u 295 nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM otrzymujących jednakowe leczenie (HDT/SCT). MRD(-) po auto-SCT był związany ze znamieną poprawą w zakresie PFS i OS.** Co więcej, w badaniu Zamagni 2011 wykazano, że monitorowanie pacjentów po auto-SCT za pomocą PET lub CT również było niezależnym czynnikiem prognostycznym dla PFS i OS. **W populacji pacjentów po allo-SCT, obecność MRD była związana ze znamienym pogorszeniem wyników w zakresie PFS i OS w porównaniu do chorych, u których nie wykryto MRD.**

Co ważne, we wszystkich badaniach u pacjentów z MRD(-) wartość PFS była co najmniej podwojona w porównaniu do pacjentów z MRD(+) i CR, **co przekładało się nawet na 8-letnią różnicę w zakresie długości PFS.** Podobnie, u pacjentów z CR i MRD(+) wykazano znamienne gorsze OS niż w grupie z MRD(-). **Wyniki tych badań stanowiły podstawę do ponownego zdefiniowania kryteriów oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z MM. W populacji pacjentów, u których nie wykonano ASCT, w podgrupie z molekularną CR nie osiągnięto PFS, podczas gdy w grupie z MRD(+) PFS było znamienne krótsze (mediana PFS=31 mies., $p=0,03$).**

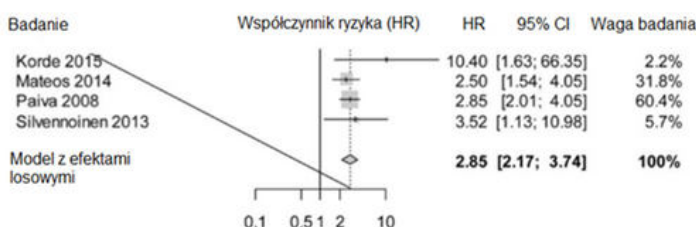
Jak wskazują autorzy publikacji Paiva 2015, MRD może być stosowany jako biomarker do oceny efektywności klinicznej terapii w różnych stadiach choroby (indukcja, przeszczep, konsolidacja i/lub leczenie podtrzymujące) oraz jako surogat dla OS. Ze względu na złe rokowanie, szczególnie dwie podgrupy pacjentów wydają się najbardziej odpowiednie do dalszej oceny roli MRD jako punktu końcowego w badaniach klinicznych dla nowych terapii oraz jako surogatowego biomarkera dla OS: pacjenci z wysokim wyjściowym ryzykiem cytogenetycznym oraz pacjenci z nawrotem choroby.

Metaanaliza przeprowadzona przez Landgren w 2016 roku, obejmująca badania kliniczne włączające nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, ocenia zależność pomiędzy statusem MRD, a wynikami PFS i OS (ocena wykorzystywała współczynnik HR).

Do analizy włączono 4 badania oceniające PFS oraz 2 badania analizujące wyniki OS. Badania różniły się między sobą czasem przeprowadzania badania poziomu MRD (po 8, po 6 cyklach terapii, w 100 dniu po wykonaniu auto-HSCT, lub w ciągu 3-6 miesięcy po wykonaniu auto-HSCT) oraz sposobem pomiaru w/w wskaźnika (3 badania wykorzystywały cystometrię przepływową, jedno – ilościowy pomiar PCR ukierunkowany na allele). Waga poszczególnych badań wynikała z liczby włączonych pacjentów.

Analiza wskaźników ryzyka względnego wskazała na następujące zależności pomiędzy statusem MRD, a PFS i OS. **Pozytywny status MRD związany był z gorszymi wynikami PFS (HR=2,85; 95% CI 2,17; 3,74; $p < 0,001$) oraz wzrostem ryzyka zgonu (HR dla OS) (HR=2,08; 95% CI 1,44; 3,01; $p < 0,01$).** Wyniki analizy zaprezentowano na Wykresie 83.

A. MRD(+) (w porównaniu do MRD(-)) oraz PFS



B. MRD(+) (w porównaniu do MRD(-)) oraz OS



WYKRES 83. STATUS MRD, A WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA (HR) DLA PFS I OS

Za Landgren w 2016 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

Celem badania Munshi 2017 była ocena przydatności detekcji MRD u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym. Do analizy włączono 21 badań, z których wszystkie poddano analizie jakościowej, a 15 badań – analizie ilościowej. Wpływ statusu MRD na PFS i OS był oceniany poprzez kumulację wyników zakwalifikowanych badań.

Wartość prognostyczną statusu MRD dla PFS oceniano w ramach 14 badań obejmujących łącznie 1 273 pacjentów (660 pacjentów z MRD(-), 613 pacjentów z MRD(+)). Wartość prognostyczną statusu MRD dla OS oceniano w ramach 12 badań obejmujących łącznie 1 100 pacjentów (599 pacjentów z MRD(-), 501 pacjentów z MRD(+)).

Analogiczne wyniki przedstawiono dla subpopulacji pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie (CR). Skumulowano wyniki 5 badań dla PFS, obejmujące łącznie 574 pacjentów (396 z MRD(-), 178 z MRD(+)) oraz 6 badań dla OS, obejmujących łącznie 616 pacjentów (430 z MRD(-), 186 z MRD(+)).

Badania włączone do metaanalizy były homogene klinicznie i metodycznie. Analiza heterogeniczności statystycznej wykazała brak istotnych różnic pomiędzy badaniami w zakresie wyników OS ($p=0,64$). Wykazano natomiast istotną heterogeniczność badań w zakresie PFS ($p < 0,001$).

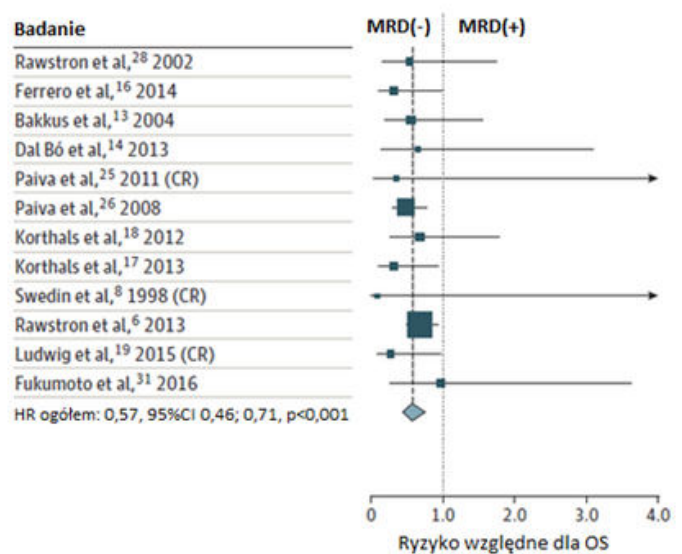
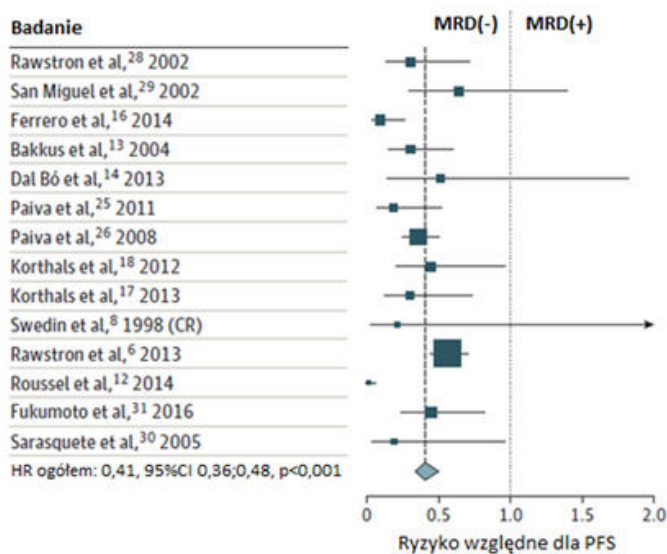
Powyższe różnice wynikały z 2 niewielkich prób klinicznych (Roussel 2014 i Ferrero 2015). Po wykluczeniu powyższych badań z analizy w teście heterogeniczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p=0,53$). Mając na uwadze powyższe, należy stwierdzić, że przeprowadzone metaanalizy było uprawnione.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że osiągnięcie MRD(-) po leczeniu było związane z istotną statystycznie poprawą w odniesieniu do PFS: HR=0,41 (95%CI: 0,36; 0,48), $p < 0,001$, N=1 273. Dla subpopulacji pacjentów, którzy osiągnęli CR, wyniki przedstawiały się następująco: HR=0,44 (95%CI: 0,34; 0,56), $p < 0,001$.

Wykazano również zależność pomiędzy MRD(-) a wydłużonym przeżyciem całkowitym (OS): HR=0,57 (95%CI: 0,46; 0,71), $p < 0,001$, N=1 100. Dla subpopulacji pacjentów, którzy osiągnęli CR, wyniki przedstawiały się następująco: HR=0,47 (95%CI: 0,33; 0,67), $p < 0,001$.

Wyniki metaanaliz przedstawiono na poniższych wykresach.

Mediana PFS wyniosła 54 miesiące dla pacjentów z MRD(-) i 26 miesięcy dla pacjentów z MRD(+). Mediana OS wyniosła odpowiednio 98 i 82 miesiące.

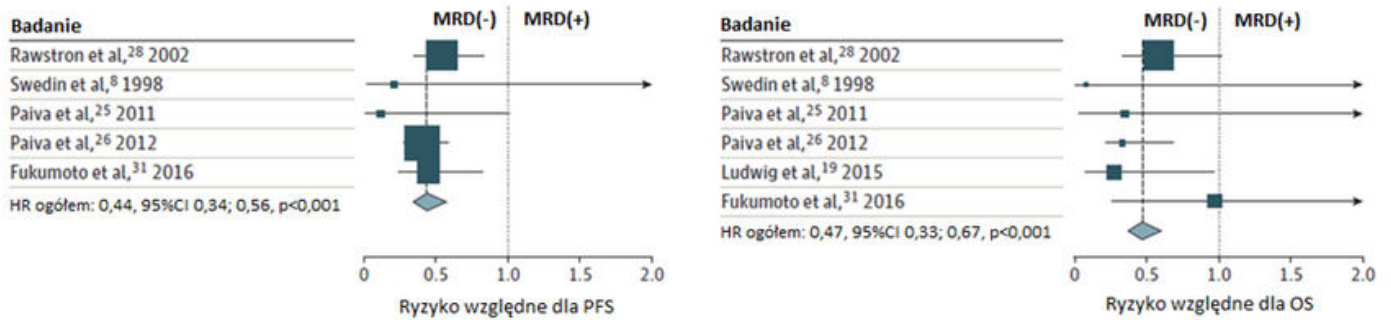


WYKRES 83. WYNIKI METAANALIZ – RYZYKO WZGLĘDNE DLA PFS I OS U PACJENTÓW Z MRD(-) WZGLĘDEM PACJENTÓW Z MRD(+)

Za Munshi 2017 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

Wyniki metaanaliz dla subpopulacji pacjentów, którzy osiągnęli CR przedstawiono poniżej.

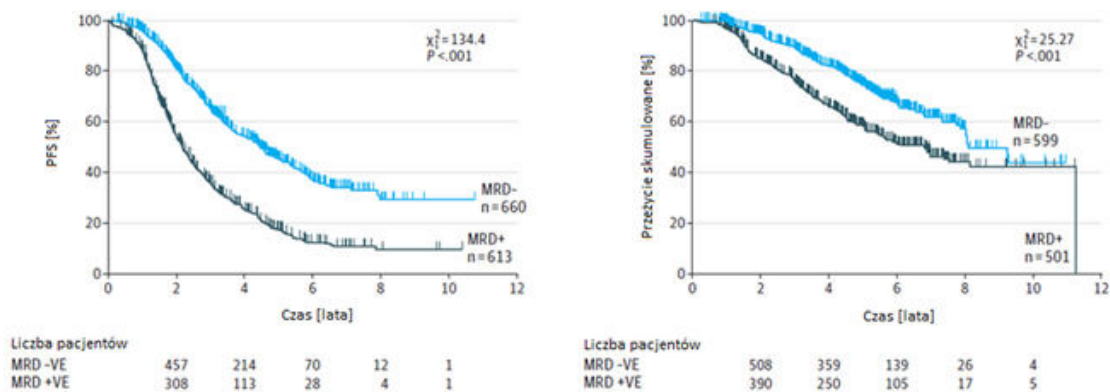
W subpopulacji pacjentów, którzy osiągnęli CR mediana PFS wyniosła 56 mies. dla pacjentów z MRD(-) i 34 mies. dla pacjentów z MRD(+). Mediana OS wyniosła odpowiednio 112 i 82 miesiące.



WYKRES 85. WYNIKI METAANALIZ – RYZYKO WZGLĘDNE DLA PFS I OS W SUBPOPULACJI PACJENTÓW, KTÓRZY OSIĄGNĘLI CR, Z MRD(-) WZGLĘDEM PACJENTÓW Z MRD(+)

Za Munshi 2017 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

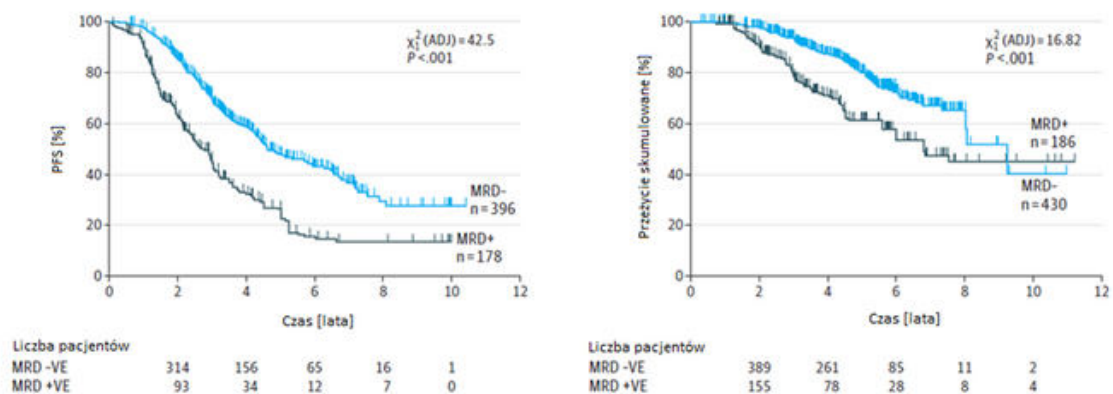
Na wykresach poniżej przedstawiono zależność PFS od MRD oraz zależność OS od MRD.



WYKRES 86. ZALEŻNOŚĆ PFS OD MRD I OS OD MRD

Za Munshi 2017 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

Na kolejnych wykresach przedstawiono zależność PFS od MRD oraz zależność OS od MRD dla subpopulacji pacjentów, którzy osiągnęli CR.



WYKRES 87. ZALEŻNOŚĆ PFS OD MRD I OS OD MRD DLA SUBPOPULACJI PACJENTÓW, KTÓRZY OSIĄGNĘLI CR

Za Munshi 2017 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

W 5 badaniach oceniano status MRD przed i po auto-SCT. Wyniki wszystkich badań wskazywały na zwiększenie odsetka pacjentów z MRD(-) po auto-SCT.

Wyniki wszystkich uwzględnionych badań potwierdziły wartość prognostyczną MRD dla wskaźników przeżycia, niezależnie od stosowanej terapii.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej na dużej próbie pacjentów potwierdziły, że status MRD(-) uzyskany po leczeniu u nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM jest związany z wydłużonym przeżyciem. Tym samym dostarczono ilościowych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania MRD jako punktu końcowego w badaniach z udziałem pacjentów z MM.

Celem badania Chakraborty 2017 była ocena wpływu potransplantacyjnej rygorystycznej odpowiedzi na leczenie (post-trans-sCR) i MRD na PFS i OS u 185 pacjentów z MM z wysokim ryzykiem cytogenetycznym określanym w badaniu FISH, u których wykonano wcześniej auto-SCT.

Mediana wieku dla transplantacji wynosiła 61 lat. Post-trans-sCR została osiągnięta u 42 (23%) pacjentów. PFS w grupie z post-trans-sCR było dłuższe w porównaniu do grupy, w której nie osiągnięto tej odpowiedzi (mediana PFS: 38 vs 21 mies.; $p=0,002$). U 103 pacjentów (56%) stwierdzono MRD(-) w 100. dniu przy użyciu 6- lub 7-kolorowej cytometrii przyłykowej. W grupie chorych z MRD(-) wartość PFS i OS była większa w porównaniu do chorych z MRD(+) (mediana PFS: 26 vs 17 mies.; $p<0,001$; 5-letnie OS: 64% vs 41%; $p=0,023$). W podgrupie pacjentów z delecją(17p) ($n=84$) oraz podgrupie z ≥ 2 nieprawidłowościami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka ($n=32$), sCR i MRD(-) nie były związane z wyższymi wartościami PFS i OS. U pacjentów z t(4; 14) ($n=65$) występowanie post-trans-sCR wiązało się z poprawą w zakresie PFS, a stwierdzenie MRD(-) było związane ze znaczącym wydłużeniem PFS i OS. Autorzy badania konkludują, że głębokość odpowiedzi oraz status MRD są ważnymi surogatami dla przeżycia u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, z wyjątkiem subpopulacji pacjentów z delecją(17p) i ≥ 2 nieprawidłowościami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka, gdzie sCR oraz MRD(-) po transplantacji nie były związane z wydłużeniem przeżycia.

Sonneveld w publikacji z 2017 roku wskazuje, nowe podejście uwzględniające status MRD jako wskaźnik pozwalający na przewidzenie wartości dla PFS i OS. W swoich rozważaniach Sonneveld uwzględnia m.in. dwie najnowsze metaanalizy dotyczące korelacji pomiędzy statusem MRD, a wynikami dla PFS i OS.

Sonneveld podkreśla, że aktualne dane nt. możliwości wykorzystania statusu MRD do określenia tempa progresji choroby oraz przeżycia całkowitego uzyskano w ramach prospektywnych prób klinicznych. W tym szczególnym kontekście dane sugerują, że MRD jest użytecznym wskaźnikiem prognozowania PFS w przypadku nowo zdiagnozowanych chorych na MM kwalifikujących się do przeszczepu. Autor podkreśla przy tym, że wartość wynikającą z wykorzystania MRD należy również ocenić w prospektywnych badaniach klinicznych z zastosowaniem mniej intensywnych schematów oraz w podgrupach pacjentów z gorszymi rokowaniami, takich jak pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu, osoby starsze, czy chorzy z oporną/nawrotową postacią choroby.

Jak podkreśla Anderson w odpowiedzi na publikację Sonneveld, **nie jest dłużej możliwe wykorzystywanie wskaźników o ugruntowanej pozycji (PFS i OS) celem dokonania rejestracji nowych technologii lekowych we wskazaniu szpiczak plazmocytowy.** Taki pogląd wyraża autor zarówno w odniesieniu do terapii dla nowo zdiagnozowanych pacjentów, jak i tych u których doszło do progresji/nawrotu choroby. **Autor argumentuje stanowisko podkreślając, że aby wykazać przewagę nowych cząsteczek badania musiałyby być projektowane z udziałem dużych grup pacjentów oraz w długim (nawet kilkudziesięcioletnim) okresie obserwacji.** Anderson wskazuje również na pilną potrzebę opracowania parametrów, takich jak MRD, które mogą być określane w krótszym odstępie czasu po przeprowadzonym leczeniu, a który będzie w stanie przewidzieć wyniki w zakresie PFS i OS.

Powołując się na prowadzone badania z udziałem bortezomibu, autor wskazuje na analogię w rozwoju podejścia pomiaru MRD do tego, jaki zaszedł na początku lat 2000 w przypadku pomiaru odpowiedzi we wskazaniu MM. Podkreśla ponadto, że żaden ze znaczących postępów w leczeniu MM, który dokonał się w ciągu

ostatnich 10-15 lat nie byłby możliwy bez zdefiniowania i uwzględnienia tych punktów końcowych w strategiach badań klinicznych.

Dotychczas ujemny status MRD nie został zaakceptowany przez organy regulacyjne jako główny punkt końcowy badań klinicznych, a dyskusje na ten temat są w toku. Zarówno Sonneveld, jak i Anderson podkreślają konieczność dalszej oceny MRD pod kątem możliwości prognozowania wyniku PFS i OS.

Celem przeglądu Landgren 2017 było określenie potencjalnego wpływu zmiany paradygmatu leczenia szpiczaka plazmocytozowego na wydłużenie czasu przeżycia, redukcję ryzyka powikłań związanych chorobą, jak również poprawę jakości życia pacjentów. W ramach pracy rozważono również wpływ nowego podejścia do leczenia na wybór odpowiednich punktów końcowych stosowanych w badaniach klinicznych. (Tabela 154)

TABELA 154. CHARAKTERYSTYKA TRADYCYJNEGO I NOWEGO PODEJŚCIA DO TERAPII MM

	Charakterystyka tradycyjnych terapii	Charakterystyka nowego podejścia do terapii
LICZBA DOSTĘPNYCH LEKÓW	schematy obejmujące kilka technologii lekowych	schematy wielolekowe
TOKSYCZNOŚĆ	toksyczne	relatywnie niska toksyczność
SKUTECZNOŚĆ	skuteczność ograniczona	wysoce skuteczne
OCENA ODPOWIEDZI NA LECZENIE	ocena odpowiedzi oparta na kryteriach odpowiedzi klinicznej	ocena odpowiedzi oparta na wysoce czułych kryteriach z wykorzystaniem statusu MRD

Opracowanie własne na podstawie Landgren 2017

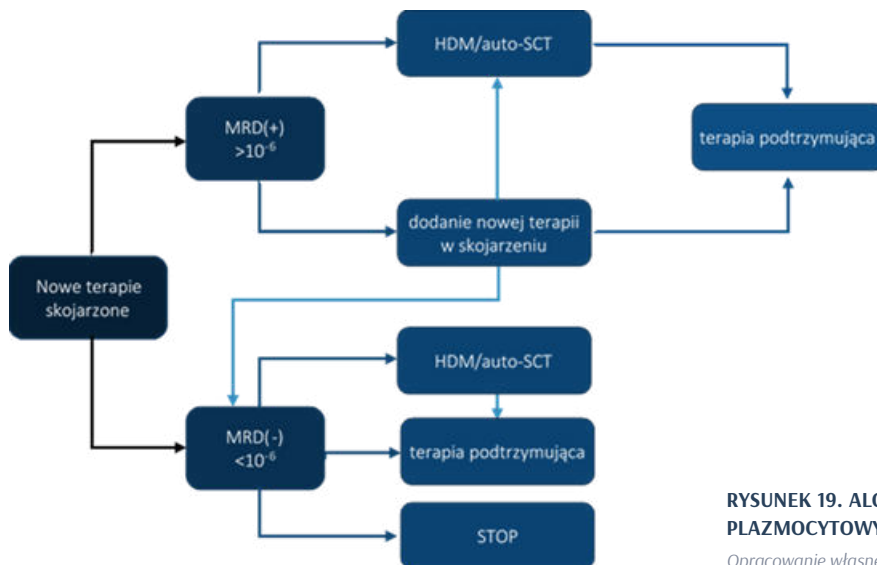
W porównaniu do powszechnie stosowanych schematów nowe terapie wykazują poprawę z zakresie skuteczności i toksyczności, a nawet ok. 80% pacjentów z MM uzyskuje całkowitą odpowiedź na leczenie. Ponadto obserwuje się korelację pomiędzy głębokością/jakością odpowiedzi na leczenie a wynikami w zakresie skuteczności, która została potwierdzona w kilku najnowszych badaniach klinicznych

Landgren i wsp. przedstawia zestawienie badań klinicznych fazy III we wskazaniu MM począwszy od 2010 roku w zakresie stosowanego schematu leczenia, wykorzystanych kryteria oceny odpowiedzi, wyników ORR, DOR, PFS oraz OS (Tabela 155).

Przy wykorzystaniu nowych terapii w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego istotność prognostyczna MRD(-) została wykazana niezależnie od otrzymanego leczenia i statusu cytogenetycznego wysokiego ryzyka. Przykładem może być randomizowane badanie nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym (Avet-Loiseau 2015), gdzie pacjenci byli leczeni VRD z lenalidomidem podtrzymująco lub VRD, HDM/auto-SCT, VRD konsolidacyjnie z lenalidomidem podtrzymująco. **Negatywny status MRD (treshold <10-6) korelował z poprawą 3-letniego PFS w obu ramionach badania. Przed terapią podtrzymującą 3-letni PFS dla grupy MRD(-) vs MRD(+) wyniósł 83% vs 53%, po otrzymaniu terapii podtrzymującej odpowiednio 90% i 59%.**

Według autora głęboka i utrzymująca się odpowiedź na leczenie jest ważnym aspektem, który może przyczynić się do opracowania leków we wskazaniu MM. W związku z tym istnieje silna podstawa do wspierania wskaźnika MRD(-) jako celu terapii, w tym znaczenia prognostycznego jakie ze sobą niesie dla wydłużenia OS szczególnie wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym. Landergren proponuje algorytm leczenia dla pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym. (Rysunek 19)

Dostępne dowody kliniczne potwierdzają, że MRD(-) jest silnym wskaźnikiem wydłużenia PFS i OS we wskazaniu MM.



RYSUNEK 19. ALGORYTM LECZENIA PACJENTÓW ZE SZPICZAKIEM PLAZMOCYTOWYM NOWYMI TERAPIAMI ZE WZGLĘDU NA STATUS MRD

Opracowanie własne na podstawie Landgren 2017

TABELA 155. CHARAKTERYSTYKA I WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH FAZY III WE WSKAZANIU MM

Autor	Leczenie	Kryteria odpowiedzi	Liczba pacjentów	ORR (CR) [%]	Mediana DOR [mies.]	Mediana PFS [mies.]	Mediana OS [mies.]
PACJENCI NIEKWALIFIKUJĄCY SIĘ DO PRZESZCZEPU							
MATEOS 2010	VMP vs VTP indukcyjnie; VP vs VT podtrzymująco	EBMT	260	VMP: 80 (20) VTP: 81 (28)	bd	VMP: 34 VTP: 25	bd
STEWART 2015	MPT-T vs MPR-R	IMWG	306	MPT-T: 64 (5) mPR-R: 60 (11)	bd	MPT-T: 21 mPR-R: 19	MPT-T: 53 mPR-R: 48
NIESVITZKY 2015	VD vs VTD vs VMP indukcyjnie; BTZ podtrzymująco	IMWG	502	VD: 75 (30) VTD: 80 (40) VMP: 70 (32)	VD: 18 VTD: 22 VMP: 20	VD: 15 VTD: 15 VMP: 17	VD: 50 VTD: 52 VMP: 53
HUNGRIA 2016	MPT vs CTD vs TD	IMWG	82	MPT: 68 (14) CTD: 90 (21) TD: 69 (13)	bd	MPT: 24 CTD: 26 TD: 22	MPT: 42 CTD: 32 TD: 55
PACJENCI KWALIFIKUJĄCY SIĘ DO PRZESZCZEPU							
LOKHORST 2010	TAD vs VAD indukcyjnie; HDM następnie interferon-a (grupa VAD) lub talidomid (grupa TAD) podtrzymująco	EBMT	556	TAD: 88 (31) VAD: 79 (23)	bd	TAD: 34 VAD: 25	TAD: 73 VAD: 60
HAROUSSEAU 2010	VD vs VAD indukcyjnie przed auto-SCT	EBMT z dodatkowym nCR i VGPR	482	VD: 80 (16) VAD: 77 (9)	bd	VD: 36 VAD: 30	bd
CAVO 2010	VTD vs TD indukcyjnie przed I konsolidacyjnie po podwójnym auto-SCT	EBMT z dodatkowym nCR i VGPR	480	VTD: 96 (58) TD: 89 (41)	bd	bd	bd
MOREAU 2011	VTD vs VD indukcyjnie, następnie auto-SCT	IMWG	199	vtD: 89 (29) VD: 86 (31)	bd	vtD: 26 VD: 30	bd
MORGAN 2012	CTD vs CVAD indukcyjnie, następnie auto-SCT	IMWG	1093	CTD: 92 (50) CVAD: 90 (37)	bd	CTD: 27 CVAD: 25	CTD: bd CVAD: 63
SONNEVELD 2012	PAd vs VAD indukcyjnie, HDM/auto-SCT następnie podtrzymująco BTZ (grupa PAd) lub talidomid (grupa VAD)	EBMT z dodatkowym nCR i VGPR	827	PAd: 90 (36) VAD: 83 (24)	bd	PAd: 35 VAD: 28	bd
ROSINOL 2012	VTD vs TD	EBMT z dodatkowym nCR i VGPR	386	VTD: bd (35) TD: bd (14)	bd	VTD: bd (35) TD: bd (14)	bd
DURIE 2016*	VRd vs Rd l indukcyjnie, Rd podtrzymująco	IMWG	525	VRd: 82 (16) Rd: 72 (8)	VRd: 52 Rd: 38	VRd: 43 Rd: 30	VRd: 75 Rd: 64
MAI 2015	VCD vs PAd indukcyjnie	IMWG	504	VCD: 78 (8) PAd: 72 (4)	bd	bd	bd
MOREAU 2016	VTD vs VCD	IMWG	340	VTD: 92 (13) VCD: 83 (9)	bd	bd	bd

TABELA 155. C.D.

Autor	Leczenie	Kryteria odpowiedzi	Liczba pacjentów	ORR (CR) [%]	Mediana DOR [mies.]	Mediana PFS [mies.]	Mediana OS [mies.]
PACJENCI OPORNI/NAWROTOWI							
GARDERET 2012	VTD vs TD	EBMT z dodatkowym nCR i VGPR	269	VTD: 87 (28) TD: 72 (13)	VTD: 18 TD: 13	VTD: 18 TD: 14	bd
SAN MIGUEL 2013	POM+LoDEX vs HiDEX	IMWG	302	POM+LoDEX: 31 (1) HiDEX: 10 (0)	POM+LoDEX: 7 HiDEX: 6	POM+LoDEX: 4 HiDEX: 2	POM+LoDEX: 13 HiDEX: 8
DIMOPOULOS 2013	VOR+BTZ vs BTZ	EBMT	317	VOR+BTZ: 56 (8) BTZ: 41 (5)	VOR+BTZ: 256 dni BTZ: 253 dni	VOR+BTZ: 8 BTZ: 7	VOR+BTZ: bd BTZ: 28
SAN MIGUEL 2014	Pan-VD vs VD	EBMT z dodatkowym nCR i VGPR	768	Pan-VD: 61 (11) VD: 55 (6)	Pan-VD: 13 VD: 11	Pan-VD: 12 VD: 8	Pan-VD: 34 VD: 30
STEWART 2015	KRd vs Rd	IMWG z dodatkowym MR	792	KRd: 87 (32) Rd: 67 (9)	KRd: 29 Rd: 21	KRd: 26 Rd: 18	bd
LONIAL 2015	ERd vs Rd	EBMT z dodatkowym sCR i VGPR / IMWG	646	ERd: 79 (4) Rd: 66 (7)	ERd: 21 Rd: 17	ERd: 19 Rd: 15	bd
MOREAU 2016	IRd vs Rd	IMWG	722	IRd: 78 (12) Rd: 72 (7)	IRd: 21 Rd: 15	IRd: 21 Rd: 15	bd
DIMOPOULOS 2016A	Kd vs Vd	IMWG	929	Kd: 77 (13) Vd: 63 (6)	Kd: 21 Vd: 10	Kd: 19 Vd: 9	bd
DIMOPOULOS 2016B	DRd vs Rd	IMWG	569	DRd: 93 (43) Rd: 76 (19)	DRd: NR Rd: 17	DRd: bd Rd: 18	bd
PALUMBO 2016	DVd vs Vd	IMWG	498	DVd: 83 (19) Vd: 63 (9)	DVd: NR Vd: 8	DVd: bd Rd: 7	bd

*nie przeprowadzono auto-SCT zaraz po terapii indukcyjnej

Auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych, BTZ – bortezomib, CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon, CVAD – cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, DRd - daratumumab, lenalidomid, deksametazon, DVd - daratumumab, bortezomib, deksametazon, EBMT – ang. European Group for Blood and Marrow Transplantation, ERd – elotuzumab, lenalidomid, deksametazon, HDM – wysokie dawki melfalanu; HiDEX – wysokie dawki deksametazonu, IMWG – ang. International Myeloma Working Group, IRd - iksazomib, lenalidomide, deksametazon, Kd - karfilzomib deksametazon, KRd - karfilzomib, lenalidomid, deksametazon, LoDEX – niskie dawki deksametazonu, mPR-R - melfalan, prednizon, lenalidomid i lenalidomid podtrzymująco, MPT - melfalan, prednizon, talidomid, MPT-T - melfalan, prednizon, talidomid i talidomid podtrzymująco, MR – minimalna odpowiedź na leczenie, ang. minimal response, Pad - bortezomib, doksorubicyna, deksametazon, Pan-VD - panobinostat, bortezomib, deksametazon, POM – pomalidomid, Rd – lenalidomide, deksametazon, sCR – ang. stringent complete response, TAD - talidomid, adriamicyna, deksametazon, TD – talidomid, deksametazon, VAD – winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon, VD – bortezomib, deksametazon, VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response), VMP - bortezomib, melfalan, prednizon, VOR – worinostat, VP - bortezomib and prednizon, VRd - bortezomib, lenalidomid, deksametazon, vTD – zredukowana dawka bortezomibu, talidomid, deksametazon, VTD - bortezomib, talidomid, deksametazon; VT – bortezomib, talidomid, VTP - bortezomib, talidomid, prednizon.

Opracowanie własne na podstawie Landgren 2017

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. IMWG wypracowała w 2016 roku konsensus w zakresie zaleceń dotyczących kryteriów odpowiedzi na leczenie oraz MRD u pacjentów z MM. Przedstawiono nowe kryteria definiowania odpowiedzi na leczenie, ze szczególnym naciskiem na definicję i metody oceny MRD. Poziom MRD, niewykrywany konwencjonalnymi metodami, jest prawdopodobnie jednym z najważniejszych cech przyczyniających się do zależności pomiędzy głębokością odpowiedzi a wynikami długoterminowymi. (Kumar 2016)
2. Wczesne zatwierdzenie produktu leczniczego na podstawie MRD może być rozważane w przypadku niezaspokojonej potrzeby leczniczej pod warunkiem, że dane z zakresu PFS i/lub OS zostaną przedstawione na dalszym etapie badania. (EMA 2018)
3. Należy wykazać zależność między MRD stosowanym w MM a korzyścią kliniczną w różnych stadiach choroby; MRD powinno być oceniane jedynie u pacjentów z odpowiedzią całkowitą; podczas rozpatrywania MRD jako punktu końcowego w badaniu klinicznym, należy rozważyć ryzyko cytogenetyczne u takich pacjentów. (FDA 2018)
4. Istnieje statystyczny związek pomiędzy osiągnięciem odpowiedzi CR a MRD(-) oraz PFS i OS. (ESMO 2017)
5. W badaniu PETHEMA/GEN, MRD został uznany za najbardziej istotny czynnik prognostyczny u 295 nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM otrzymujących leczenie HDT/SCT. MRD(-) po auto-SCT był związany ze znamieną poprawą w zakresie PFS i OS. (Paiva 2008)
6. W populacji pacjentów po allo-SCT, obecność MRD była związana ze znamienym pogorszeniem wyników w zakresie PFS i OS w porównaniu do chorych, u których nie wykryto MRD. (Giaccone 2013, Bruno 2010, Putkonen 2010)
7. MRD może być stosowany jako biomarker do oceny efektywności klinicznej terapii w różnych stadiach choroby (indukcja, przeszczep, konsolidacja i/lub leczenie podtrzymujące) oraz jako surogat dla OS. (Paiva 2015)
8. MRD(+) związany był z gorszymi wynikami PFS oraz wzrostem ryzyka zgonu. (Landgren 2016)
9. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że osiągnięcie MRD(-) po leczeniu było związane z istotną statystycznie poprawą w odniesieniu do PFS. Wykazano również zależność pomiędzy MRD(-) a wydłużonym przeżyciem całkowitym. W subpopulacji pacjentów, którzy osiągnęli CR mediana PFS wyniosła 56 miesięcy, dla pacjentów z MRD(-) i 34 miesiące dla pacjentów z MRD(+). Mediana OS wyniosła odpowiednio 112 i 82 miesiące. (Munshi 2017)
10. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej na dużej próbie pacjentów potwierdziły, że status MRD(-) uzyskany po leczeniu u nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM jest związany z wydłużonym przeżyciem. (Munshi 2017)
11. Obserwuje się korelację pomiędzy głębokością/jakością odpowiedzi na leczenie a wynikami w zakresie skuteczności. (Landgren 2017)
12. Przy wykorzystaniu nowych terapii w leczeniu szpiczaka plazmocytozy istotność prognostyczna MRD(-) została wykazana niezależnie od otrzymanego leczenia i statusu cytogenetycznego wysokiego ryzyka. MRD(-) korelował z poprawą 3-letniego PFS w obu ramionach badania. Przed terapią podtrzymującą 3-letni PFS dla grupy MRD(-) vs MRD(+) wyniósł 83% vs 53%, po otrzymaniu terapii podtrzymującej odpowiednio 90% i 59%. (Avet-Loiseau 2015)

1. Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies (draft). EMA/CHMP/459559/2018, 26 July 2018
2. Food and Drug Administration (FDA), Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry, January 2020
3. Gajewski P., Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2016
4. Moreau P., Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52-iv61
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15: e538–e548.
6. Palumbo A., Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN), Blood. 2011 Oct 27;118(17):4519–29.
7. Dmoszyńska A., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2017, Acta Haematologica Polonica 48 (2017) 55–103.
8. Didkowska A. et al., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2015
9. Dmoszyńska A. et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2016, Acta haematologica polonica 47 (2016) 39–85.
10. Wojciechowska U. et al., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2016
11. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood 2016; 127: 2955–2962.
12. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2015; 33: 2863–2869.
13. Lonial S, Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. Leukemia 2014; 28: 258–68.
14. Korde N, Roschewski M, Zingone A et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. JAMA Oncol 2015; 1: 746–54.
15. Landgren O, Gormley N, Turley D et al. Flow cytometry detection of minimal residual disease in multiple myeloma: lessons learned at FDA-NCI roundtable symposium. Am J Hematol 2014; 89: 1159–60.
16. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, Lancet Oncol 2016, 17:328–346
17. Rawstron A.C., Gregory W.M., de Tute R.M., et al. Minimal residual disease in myeloma by flow cytometry: independent prediction of survival benefit per log reduction, Blood 2015, 125(12):1932–1935
18. Paiva B., Vidriales M.B., Cervero J., et al. GEM (Grupo Espanol de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatias Malignas) Cooperative Study Groups. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation, Blood 2008, 112(10):4017–4023
19. Zamagni E., Patriarca F., Nanni C., et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation, Blood 2011, 118(23):5989–5995
20. Giaccone L., Brunello L., Passera R., et al. Immunophenotypic response after allografting in multiple myeloma [abstract], Blood 2013, 122(21): Abstract 3371
21. Bruno B., Ferrero S., Drandi D., et al. Prospective molecular monitoring of minimal residual disease after non-myoablative allografting in newly diagnosed multiple myeloma [abstract], Blood 2014, 124(21): Abstract 44
22. Putkonen M., Kairisto V., Juvonen V., et al. Depth of response assessed by quantitative ASO-PCR predicts the outcome after stem cell transplantation in multiple myeloma, Eur J Haematol 2010, 85(5):416–423
23. Paiva B., Gutierrez N.C., Rosinol L., et al. PETHEMA/GEM (Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatias Malignas/Grupo Espanol de Mieloma) Cooperative Study Groups. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, Blood 2012, 119(3):687–691
24. Martinez-Lopez J., Lahuerta J.J., Pepin F., et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma, Blood 2014, 123(20):3073–3079
25. Puig N., Sarasquete M.E., Balanzategui A., et al. Critical evaluation of ASO RQ-PCR for minimal residual disease evaluation in multiple myeloma. A comparative analysis with flow cytometry, Leukemia 2014, 28(2):391–397
26. Silvennoinen R., Lundan T., Kairisto V., et al. Comparative analysis of minimal residual disease detection by multiparameter flow cytometry and enhanced ASO RQ-PCR in multiple myeloma, Blood Cancer J 2014, 4(10):e250
27. Rawstron A.C., Child J.A., de Tute R.M., et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study, J Clin Oncol 2013, 31(20):2540–2547
28. Landgren O., Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis, Bone Marrow Transplant . 2016 December ; 51(12): 1565–1568
29. Munshi N.C., Avet-Loiseau H., Rawstron A.C. et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma. A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(1):28–35
30. Roussel M., Lauwers-Cances V., Robillard N., et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. J Clin Oncol. 2014;32(25):2712–2717
31. Ferrero S, Ladetto M, Drandi D, et al. Long-term results of the GIMEMA VEL-03-096 trial in MM patients receiving VTD consolidation after ASCT: MRD kinetics' impact on survival. Leukemia. 2015; 29(3):689–695
32. Chakraborty R., Muchtar E., Kumar S.K., et al. Impact of Post-Transplant Response and Minimal Residual Disease on Survival in Myeloma with High-Risk Cytogenetics, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2017, 23(4):598–605
33. Sonneveld P., Should minimal residual disease negativity not be the end point of myeloma therapy?, Blood Advances 2017 1:522–525
34. Anderson K., Should minimal residual disease negativity be the end point of myeloma therapy?, Blood Advances 2017 1:517–521
35. Landgren O. et al., Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes, J Intern Med. 2017 Apr;281(4):365–382.
36. Landgren O, Owen RG. Better therapy requires better response evaluation: paving the way for minimal residual disease testing for every myeloma patient. Cytometry B Clin Cytom 2016; 90: 14–20.
37. Larocca A, Brinchen S, Petrucci MT et al. Early mortality in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with novel agents. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015; 15: e42–3.
38. Zimmerman TM, Griffith KA, Jasielc J et al. Phase II MMRC trial of extended treatment with carfilzomib (CFZ), lenalidomide (LEN), and dexamethasone (DEX) plus autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). J Clin Oncol 2015; 33(Suppl.): abstract 8510.
39. San Miguel JF, Weisel KC, Song KW et al. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Haematologica 2015; 100: 1334–9.
40. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372: 142–52.
41. Mateos MV et al., Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. Lancet Oncol 2010; 11:934–41.
42. Stewart AK. et al., Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. Blood 2015; 126: 1294–301.
43. Niesvizky R. et al., Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. J Clin Oncol 2015;33:3921–9.
44. Hungria VT. et al., Phase 3 trial of three thalidomide-containing regimens in patients with newly diagnosed multiple myeloma not transplant-eligible. Ann Hematol 2016; 95:271–8.
45. Lokhorst HM. et al., A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. Blood 2010; 115: 1113–20.
46. Harousseau JL. et al., Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:4621-9.
47. Cavo M. et al., Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. Lancet 2010;376:2075–85.
48. Moreau P. et al., Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2011;118:5752–5; 5982.
49. Morgan GJ. et al., Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. Haematologica 2012;97:442–50.
50. Sonneveld P. et al., Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012; 30:2946–55.
51. Rosinol L. et al., Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood 2012; 120:1589–96.

-
52. Durie BGM. et al., Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
 53. Mai EK. et al., Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015; 29:1721–9.
 54. Moreau P, et al., VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016; 127:2569–74.
 55. Garderet L, et al., Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:2475–82.
 56. San Miguel J. et al., Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055–66.
 57. Dimopoulos M. et al., Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol* 2013;14:1129–40.
 58. San-Miguel JF, et al., Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1195–1206.
 59. Lonial S, et al., Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373:621–31.
 60. Moreau P. et al., Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621–34.
 61. Dimopoulos MA. et al., Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27–38.
 62. Dimopoulos MA. et al., Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319–31.
 63. Palumbo A. et al., Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754–66.
 64. Avet-Loiseau H. et al., Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) By Next Generation Sequencing (NGS) Is Highly Predictive of Progression Free Survival in the IFM/DFCI 2009 Trial. *Blood* 2015 126:191
-



CHŁONIAK ROZLANY Z DUŻYCH KOMÓREK B

WSKAZANIA HEMATOONKOLOGICZNE

SIERPIEŃ 2022

5.2.5. Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Charakterystyka choroby

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) stanowią heterogenną, zarówno w zakresie cech klinicznych, jak i morfologicznych, grupę nowotworów układu chłonnego, należącą do klasy chłoniaków nieziarnicznych, tzw. nie-Hodgkina (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*). DLBCL wywodzą się z obwodowych, dojrzałych limfocytów B, które uległy transformacji nowotworowej na skutek destabilizacji genetycznej wraz ze zmianą regulacji poziomu ekspresji onkogenów bądź utratą aktywności nowotworowych genów supresorowych w związku z wystąpieniem aberracji chromosomowych lub mutacji w obrębie poszczególnych genów.

Ogółem, chłoniaki nie-Hodgkina to w skali świata najczęściej występujący złośliwy nowotwór hematologiczny, który odpowiada za niemal 3% rozpoznań i śmierci z powodu chorób onkologicznych. Stanowią 8. przyczynę zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i 11. u kobiet. Według szacunków, chłoniaki nieziarniczne diagnozowane są u 350 000 osób rocznie. Spośród nich, najczęściej diagnozuje się DLBCL (30-35% chorych). Częściej rozwijają się u osób, u których w wywiadzie rodzinnym wystąpiły już nowotwory krwi lub układu krwiotwórczego. Według raportu GLOBOCAN, w 2020 roku w Europie chłoniaki nieziarniczne zajmowały wśród nowotworów złośliwych 12 miejsce pod względem liczby zachorowań (122 979 przypadków) i 13 miejsce pod względem liczby zgonów (49 684). Częstość występowania DLBCL wynosi 3,8 na 100 000 populacji ogólnej rocznie. Odsetek ten wzrasta z wiekiem - ponad połowa chorych ma powyżej 65 lat. Jednocześnie na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się istotną poprawę w zakresie przeżycia na terenie Europy u pacjentów z DLBCL.

Etiologia DLBCL wciąż pozostaje nieznana. Do czynników ryzyka o udowodnionym związku przyczynowym zaliczane są:

- wiek;

- czynniki środowiskowe – zwiększona zachorowalność na DLBCL występuje u pracowników przemysłu gumowego, petrochemicznego, rolników, osób stale narażonych na kontakt z azbestem, benzenem i promieniowaniem jonizującym oraz u osób ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) ≥ 30 kg/m² w okresie dorastania;
- zakażenia wirusowe – częstsze zachorowania na DLBCL obserwuje się u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV, ang. *human hepatitis C virus*), ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*) czy wirusem Epsteina-Barra (EBV, ang. *Epstein-Barr virus*);
- wrodzone i nabyte niedobory odporności, leczenie immunosupresyjne po przeszczepach narządów;
- historia rodzinna – DLBCL pojawia się częściej u osób spokrewnionych w 1. linii z chorymi na nowotwory układu chłonnego, głównie chłoniaka Hodgkina lub DLBCL;
- chemioterapia (CHT)/radioterapia (RTH) – bardziej na DLBCL narażone są osoby poddane w przeszłości chemioterapii, zwłaszcza skojarzonej z immunoterapią i/lub radioterapią.

W przypadku chorych z DLBCL, rokowanie uzależnione jest przede wszystkim od indywidualnych czynników rokowniczych i stopnia zaawansowania choroby. Dla stopnia zaawansowania I/II, odsetek remisji całkowitych wynosi niemal 100%, z kolei przeżyć 5-letnich powyżej 85%. W przypadku stopnia zaawansowania III/IV odsetki te wynoszą odpowiednio 75 i 50-60%. Całkowity odsetek wyleczeń chorych na DLBCL, mimo agresywnego przebiegu klinicznego, jest stosunkowo wysoki i wynosi ok. 60%.

Charakterystyka punktów końcowych w badaniach klinicznych we wskazaniu chłoniak rozlany z dużych komórek B

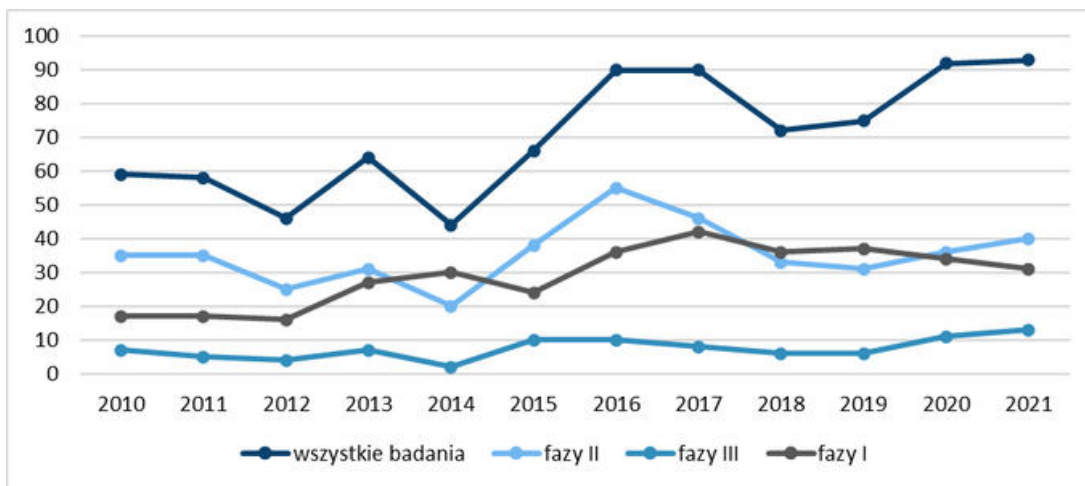
W celu zweryfikowania trendów w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych [36] prowadzonych we wskazaniu chłoniak rozlany z dużych komórek B, przeanalizowano bazę clinicaltrials.gov, które rozpoczęły się między 1 stycznia 2010 a 31 grudnia 2021.

[36] Baza clinicaltrials.gov nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.

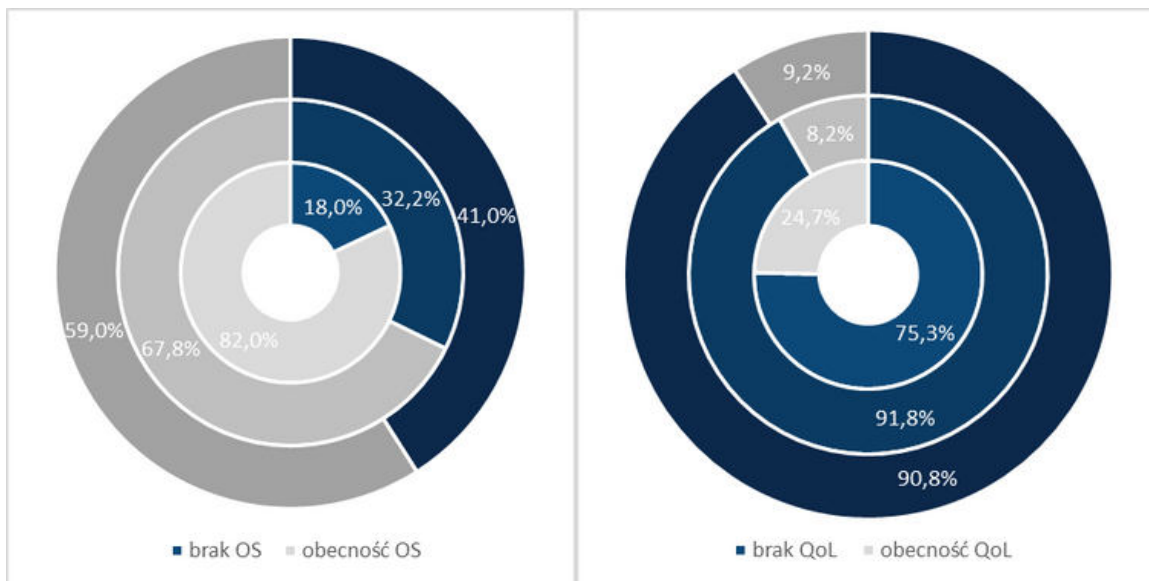
Odnaleziono 849 badań klinicznych prowadzonych w ww. wskazaniu (stan na 07.06.2022 r.). W ciągu 12 lat liczba badań prowadzonych z udziałem chorych na DLBCL wahała się od 44 w 2014 roku do 93 w 2021 roku. Większość stanowiły badania I i II fazy - odpowiednio 50,06 oraz 40,87%. Badania III fazy stanowią zaledwie 10,48% wszystkich badań. Warto zwrócić jednak uwagę na wzrost udziału badań III fazy względem ogółu badań prowadzonych w analizowanym wskazaniu względem poprzedniej analizy (od 2010 do 2019 roku według stanu na dzień 28.06.2019), w której ustalono, że stanowią 6,15% wszystkich badań. (Wykres 88)

Zestawiono odsetkowe dane dla pomiaru punktów końcowych uznawanych za złoty standard w badaniach klinicznych – OS i QoL we wszystkich analizowanych badaniach oraz z podziałem na badania fazy II i III. (Wykres 89)

Ocena przeżycia całkowitego została przeprowadzona w 59,0% badań we wskazaniu DLBCL, podczas gdy QoL raportowano w 9,2% badań. W przypadku badań III fazy parametr OS analizowany jest w 82,0% przypadków, a QoL 24,7%.



WYKRES 88. LICZBA BADAŃ KLINICZNYCH OGÓŁEM ORAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM I, II I III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU DLBCL
Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov



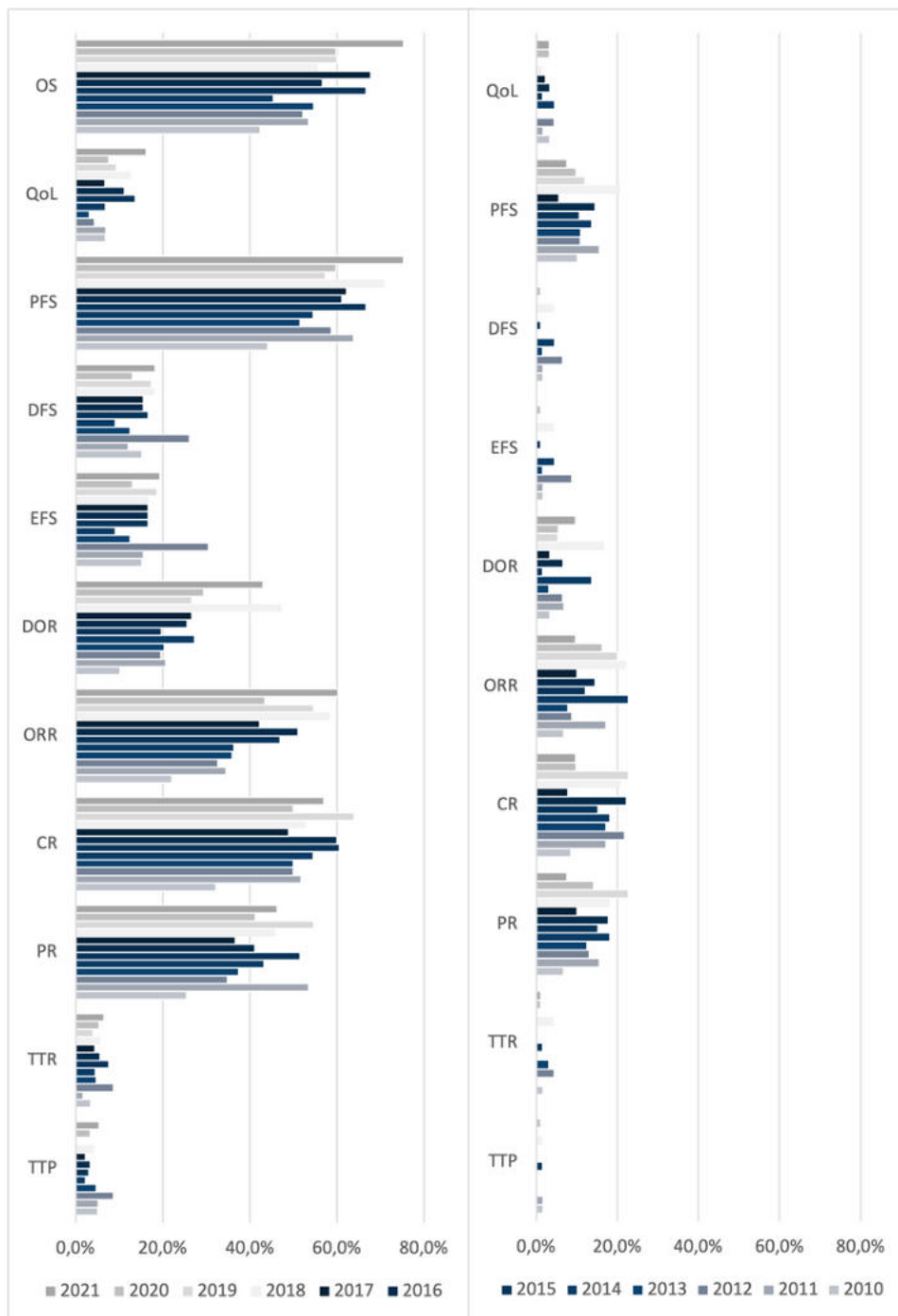
WYKRES 89. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W DLBCL RAPORTUJĄCYCH OS ORAZ QoL; OD ZEWNATRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Przeprowadzono również analizę w zakresie wykorzystania innych punktów końcowych w wyszukanych badaniach klinicznych. Określono odsetki badań, w których raportowano poszczególne punkty końcowe w odniesieniu do wszystkich badań prowadzonych we wskazaniu DLBCL oraz rozkład procentowy badań klinicznych w DLBCL raportujących poszczególne punkty końcowe przy jednoczesnym braku raportowania przeżycia całkowitego. (Wykres 90)

Analizę przeprowadzono w odniesieniu do najczęściej raportowanych punktów końcowych: OS (przeżycie

całkowite, ang. *overall survival*), QoL (jakość życia, ang. *quality of life*), PFS (przeżycie wolne od progresji, ang. *progression-free survival*), TTP (czas do progresji, ang. *time to progression*), TTR (czas do osiągnięcia odpowiedzi, ang. *time to response*), DFS (przeżycie wolne od choroby, ang. *disease-free survival*), EFS (przeżycie wolne od zdarzeń, ang. *event-free survival*), ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi, ang. *objective response rate*), DOR (czas trwania odpowiedzi, ang. *duration of response*), CR (odpowiedź całkowita, ang. *complete response*) oraz PR (odpowiedź częściowa, ang. *partial response*).



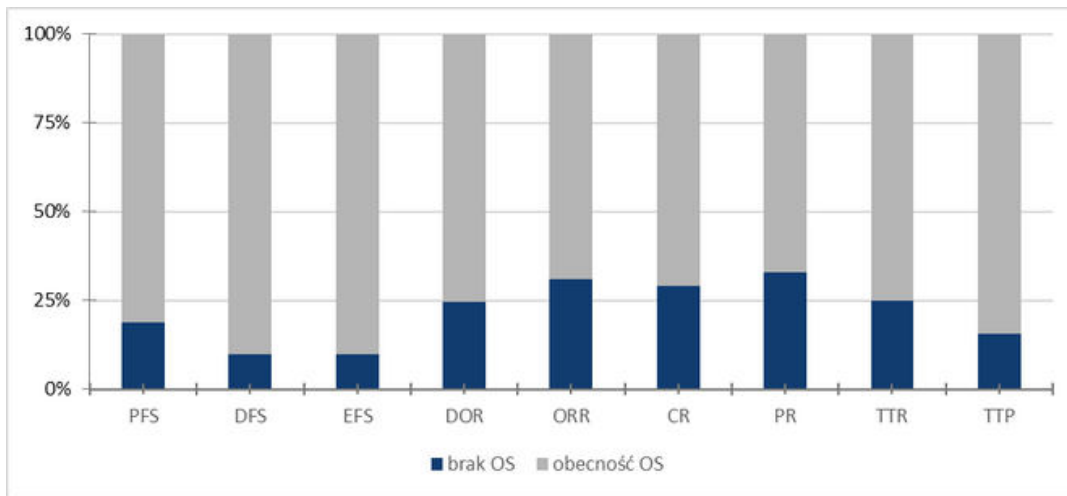
WYKRES 90. ODSETKI BADAN WE WSKAZANIU DLBCL: A) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE B) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS
Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Najczęściej raportowanym punktem końcowym jest PFS (podczas analizowanego okresu średnio 59,1% badań) a OS znajduje się dopiero na drugim miejscu (55,5%). Często raportowanymi punktami końcowymi są również CR (52,5% badań), PR (42,4% badań) i ORR (41,5% badań). Podkreślić należy przy tym wzrost częstości raportowania parametrów CR i PR względem ORR.

Wykres 91 przedstawia procentowy rozkład badań raportujących wskaźniki skuteczności przy jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia

całkowitego. Ocena OS nie została przeprowadzona w przypadku 33% badań raportujących wyniki w zakresie PR i 31% raportujących ORR oraz 29% badań raportujących wyniki CR.

Punktem końcowym, w którym raportowanie najczęściej wiązało się z równoczesną analizą OS są DFS i EFS. W 90% badań, w ramach których oceniono skuteczność w zakresie DFS i EFS, raportowano również OS.



WYKRES 91. ODSZETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU DLBCL

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

Większość pacjentów z DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych lub guza w obszarze pozawęzłowym. Powiększone węzły chłonne z reguły nie są bolesne, a ich średnica wynosi >2 cm, przy czym skóra nad nimi nie jest zmieniona. W przypadku pojawienia się guza w obszarze pozawęzłowym obserwuje się szereg zróżnicowanych, często niespecyficznych objawów, takich jak np. żółtaczkę, będącą efektem nacieczenia wątroby, bóle brzucha lub krwawienia na skutek rozwoju chłoniaków w przewodzie pokarmowym, niedokrwistość, małopłytkowość, a także objawy neurologiczne pochodzenia ośrodkowego lub obwodowego.

Podczas przeprowadzania badania podmiotowego ukierunkowanego na DLBCL, wskazane jest aby zwrócić szczególną uwagę na wiek pacjenta, choroby towarzyszące, wcześniejszą ekspozycję na substancje toksyczne, chemio- lub radioterapię, a także objawy ogólne, m.in. gorączkę powyżej 38°C trwającą dłużej niż 2 tygodnie, nocne poty, niewyjaśnioną utratę masy ciała (rozumianą jako ubytek $\geq 10\%$ masy w ciągu ≤ 6 miesięcy). W ramach badania przedmiotowego zaleca się ocenę stanu ogólnego chorego, opartą na kryteriach oceny wg ECOG (ang. *Eastern Cooperative Study Group*), a także węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje ognisk chorobowych.

Za złoty standard w ocenie stopnia zaawansowania DLBCL uważa się pozytonową tomografię emisyjną (PET, ang. *positron emission tomography*) z użyciem 18F-fluoro-deoksy-glukozy (FDG), sprzężoną z tomografią komputerową (CT, ang. *computed tomography*).

W przypadku podejrzenia zmian chorobowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), metodą obrazową jest rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*). Przy podejrzeniu zmian w układzie pokarmowym bądź oddechowym, zalecane jest badanie endoskopowe z oceną histologiczną biopatów.

Kluczową rolę w rozpoznaniu DLBCL pełni badanie histopatologiczne wraz z oceną immunofenotypową komórek. Rekomendowany panel markerów immunohistochemicznych w diagnostyce DLBCL obejmuje CD20, CD79a, BCL6, CD10, MYC, IRF4, cyklinę D1 oraz barwienie EBER1, umożliwiające wykrycie EBV. Do najczęstszych zmian w obrębie chromosomów (tzw. aberracji chromosomowych) towarzyszących DLBCL zaliczane są translokacje (przemieszczenie) onkogenów, np. BCL2, BCL6, MYC, należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych, do określonych obszarów chromosomu (*loci*) dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin. Rozpoznanie histologiczne DLBCL musi być uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego, opartą na klasyfikacji z Ann Arbor zmodyfikowanej w Lugano. Stopień I i II jest określany jako ograniczone zaawansowanie. Stopień II z masywną zmianą węzłową (ang. *bulky*) – oznacza zmianę o wymiarach $\geq 7,5$ cm, natomiast stopień III i IV określa się jako zaawansowanie rozległe. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków według klasyfikacji Lugano (modyfikacji klasyfikacji Ann Arbor) znajduje się w Tabeli 156.

Wyboru strategii leczenia należy dokonać w oparciu o szereg zmiennych. W praktyce klinicznej stosuje się Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI, ang.

TABELA 156. MODYFIKACJA SYSTEMU ROKOWNICZEGO ANN ARBOR WEDŁUG LUGANO

Stadium	Zakres zmian	Status pozawęzłowy (E)
Stadia zlokalizowane		
Stadium I	Jeden węzeł chłonny lub grupa przylegających węzłów	Pojedyncze zmiany pozawęzłowe bez zajęcia węzłów
Stadium II	Co najmniej dwie grupy węzłów po tej samej stronie membrany	Zajęcie węzłów zgodne ze stadium I lub II z ograniczonym zajęciem sąsiadujących węzłów
Stadium II „bulky”	Stadium II z obecnością masywnej zmiany węzłowej	Nie dotyczy
Stadia zaawansowane		
Stadium III	Węzły po obu stronach membrany	Nie dotyczy
	Węzły powyżej membrany z zajęciem śledziony	
Stadium IV	Dodatkowe odległe zmiany pozalimfatyczne	Nie dotyczy

International Prognostic Index), uwzględniający wiek, stopień zaawansowania choroby, aktywność LDH, liczbę lokalizacji pozawęzłowych choroby oraz stan sprawności chorego. Poza standardowym IPI, zaleca się także obliczenie IPI skorygowanego o wiek (aa-IPI, ang. *age-adjusted International Prognostic Index*). Wszystkie czynniki rokownicze i parametry różnicujące wykorzystywane w ramach IPI przedstawia Tabela 157. Pod uwagę należy wziąć również wcześniej stosowane terapie oraz choroby towarzyszące.

TABELA 157. CZYNNIKI ROKOWNICZE I PARAMETRY RÓŻNICUJĄCE WYKORZYSTYWANE W RAMACH IPI

Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI)			Szacowane 3-letnie przeżycie (95% CI)
Czynniki ryzyka	Wiek > 60 lat		
	Podwyższony poziom LDH osoczewego		
	Stadium III-IV		
	Stan sprawności 2-4		
	Co najmniej 2 lokalizacje pozawęzłowe		
Kategorie ryzyka	Niskie	0-1	91 (89-94)
	Niskie-umiarkowane	2	81 (73-86)
	Wysokie-umiarkowane	3	65 (58-73)
	Wysokie	4-5	59 (49-69)
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny skorygowany o wiek (aaIPI) u pacjentów ≤ 60 lat			
Czynniki ryzyka	Podwyższony poziom LDH osoczewego		
	Stadium III-IV		
	Stan sprawności 2-4		
Kategorie ryzyka	Niskie	0	98 (96-100)
	Niskie-umiarkowane	1	92 (87-95)
	Wysokie-umiarkowane	2	75 (66-82)
	Wysokie	3	

Podstawę leczenia pacjentów z DLBCL przez długi czas stanowił schemat chemioterapii złożony z cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu (CHOP). Dodanie do tej kombinacji rytuksymabu (RTX) istotnie zwiększyło parametry skuteczności CHT bez wpływu na jej toksyczność (R-CHOP).

W przypadku DLBCL we wczesnym stadium, (IA lub IIA), pacjenci najczęściej leczeni są CHT w pełnym wymiarze lub skróconą chemioterapią CHT ± RTH. Rekomendowane jest, aby pacjenci z niezwalistym (ang. *non-bulky*), tj. $< 7,5$ cm, DLBCL w stopniu zaawansowania IA, poddani zostali 3-4 cyklom immunochemioterapii zgodnie ze schematem R-CHOP, a następnie radioterapii na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (ISRT, ang. *involved-site radiotherapy*). Alternatywę może stanowić 6 cykli schematu R-CHOP, który jest zalecany w przypadku, gdy DLBCL pojawia się w lokalizacjach, w których stosowanie

radioterapii byłyby utrudnione. Pacjenci z niezwalistym DLBCL w stopniu IIA powinni być leczeni schematem R-CHOP (6 cykli), a u pacjentów z masywną zmianą węzłową w stopniu zaawansowania IA/IIA, zaleca się leczenie jak powyżej, poprzedzone ISRT (30 Gy).

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology*) wskazują na konieczność dostosowania terapii do wieku pacjenta oraz uzyskanej wartości aa-IPI. W przypadku młodych pacjentów (≤ 60 r.ż.) z niską wartością indeksu prognostycznego (aa-IPI=0) bez masywnej zmiany węzłowej, standardem postępowania jest 6 cykli CHT zgodnie ze schematem CHOP skombinowane z 6 dawkami RTX. U młodych pacjentów z masywną zmianą węzłową i aa-IPI=1, zaleca się stosowanie schematu R-CHOP łącznie z radioterapią obszarów pierwotnie zajętych (IFRT, ang. *involved field radiotherapy*). Alternatywą może być schemat R-ACVBP (rytuksymab, doksorubicyna, windezyna, cyklofosfamid, bleomycyna oraz prednizolon), a następnie zastosowanie leczenia konsolidującego. W przypadku subpopulacji młodych pacjentów z aa-IPI ≥ 2 brakuje jednoznacznego standardu postępowania, zaleca się włączenie do odpowiednich badań klinicznych jeśli istnieje taka możliwość. Najczęściej stosowanym schematem jest CHOP. Istnieje także możliwość zastosowania schematu R-CHOP lub R-ACVBP poprzedzających podanie CHT w wysokich dawkach łącznie z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem-cell transplantation*). W przypadku pacjentów w wieku 60-80 lat, aktualnym standardem postępowania jest schemat R-CHOP, z kolei u pacjentów powyżej 80 r.ż. zaleca się połączenie RTX ze zredukowaną chemioterapią (ang. *attenuated CHT*). W przypadku chorych z zaburzeniami kardiologicznymi należy rozważyć zamianę doksorubicyny na gemcytabinę, etopozyd, liposomalną doksorubicynę bądź całkowite jej pominięcie.

U pacjentów w zaawansowanym stadium DLBCL zaleca się stosowanie R-CHOP. W przypadku chorych, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi po immunochemioterapii w 1. linii bądź mają nawrót choroby, rozważyć należy alternatywną immunochemioterapię z wykorzystaniem schematów opartych na platynie (np. R-DHAP – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna) lub ifosfamidzie (np. R-ICE – rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid). Po 2-4 cyklach takiej terapii chorego powinno się kwalifikować do wysokodawkowej

CHT (BEAM – karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan), połączonej z autogenicznym przeszczepem komórek macierzystych. W przypadku przeciwwskazań do stosowania wysokich dawek CHT bądź ASCT, chorych należy poddać alternatywnej w stosunku do wcześniejszej chemioterapii.

Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest rekomendowany jedynie u pacjentów wykazujących kolejne nawroty DLBCL po wcześniejszym przeszczepie autogenicznym komórek macierzystych, bądź u których taki przeszczep nie jest możliwy. Z racji wysokiej toksyczności zabiegu i związanej z tym śmiertelności (TRM, ang. *transplant-related mortality*) preferuje się allo-HSCT o zredukowanej intensywności kondycjonowania (RIC, ang. *reduced-intensity conditioning*). U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu auto- lub allogenicznego komórek macierzystych, alternatywą może być schemat R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna).

W przypadku pacjentów z grupy średniego bądź wysokiego ryzyka wg IPI, szczególnie tych z ≥ 1 lokalizacją pozawęzłową choroby lub podwyższonym poziomem LDH, obserwuje się zwiększone ryzyko nawrotu choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, dlatego niezwykle ważne jest zastosowanie profilaktyki układu nerwowego. Obecnie stosowane są wstrzyknięcia dokanałowe metotreksatu (MTX), a dodatkowo obserwuje się korzystny efekt protekcyjny wstrzyknięć dożylnych wysokich dawek MTX.

Szczegółowe standardy postępowania u pacjentów z DLBCL wg ESMO przedstawia Tabela 158.

TABELA 158. REKOMENDOWANE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNE WE WSKAZANIU CHŁONIAK ROZLANY Z DUŻYCH KOMÓREK B – ESMO 2015

Pacjenci ≤60 r.ż.		
aa-IPI=0; brak masywnej zmiany węzłowej	aa-IPI=0 z masywną zmianą węzłową/ aa-IPI=1	aa-IPI ≥2
R-CHOP21 × 6 cykli rozważyć profilaktykę CNS u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji choroby w CNS	R-ACVBP i sekwencyjna konsolidacja lub R-CHOP21 × 6 cykli + IFRT	R-CHOP21 × 6–8 cykli lub R-CHOP14 × 6–8 cykli, R-CHOEP14 × 6 cykli lub R-CHOP/R-ACVBP+HDCT z ASCT
Pacjenci >60 r.ż.		
60-80 r.ż.	>80 r.ż. bez zaburzeń kardiologicznych	DOX niewskazana lub wiek >60 r.ż + zaburzenia kardiologiczne
R-CHOP21 × 6–8 cykli (R-CHOP21 × 6 cykli dla IPI niskiego ryzyka) lub R-CHOP14 × 6–8 cykli	R-miniCHOP21 × 6 cykli	zamiana DOX na gemcytabinę, etopozyd, doksorubicynę liposomalną lub R-C(X)OP21 × 6 lub terapia paliatywna
Pierwszy nawrót choroby / progresja		
Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu	Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu	
<ul style="list-style-type: none"> • CHT oparta na platynie (np. R-DHAP, R-ICE, R-GDP) jako terapia ratunkowa • W przypadku pacjentów wrażliwych na CHT: R-HDCT razem z ASCT jako konsolidacja remisji • W przypadku nawrotu choroby po R-HDCT z ASCT lub u pacjentów z czynnikami niskiego ryzyka w momencie nawrotu należy rozważyć przeszczep allogeniczny 	Chemioterapia oparta na platynie i/lub gemcytabinie	
>2 nawrót choroby / progresja		
Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu	Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu	
<ul style="list-style-type: none"> • Przeszczep allogeniczny • Włączenie do badania klinicznego 	Włączenie do badania klinicznego	

ACVBP - doksorubicyna, windezyna, cyklofosfamid, bleomycyna, prednizolon; ASCT - autologiczny przeszczep komórek macierzystych; aa-IPI – IPI skorygowane o wiek (ang. *age-adjusted International Prognostic Index*); CHOP - cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CHOEP-cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon; CNS - ośrodkowy układ nerwowy; DHAP - cisplatyna, cytarabina, deksametazon; GDP - cisplatyna, gemcytabina, deksametazon; HDCT - wysokie dawki chemioterapii; ICE-ifosfamid, karboplatyna, etopozyd; IFRT - radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (ang. *involved field radiotherapy*); IPI – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. *International Prognostic Index*); R - rytuksymab; R-C(X)OP-R-CHOP z substytucją doksorubicyny

W 2020 roku ukazała się aktualizacja wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego we wskazaniu DLBCL opublikowana przez PTOK. W stosunku do starszych, wyżej wskazanych rekomendacji, podkreślają one nowe opcje terapeutyczne przydatne w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do wykonania przeszczepu. W tej grupie wskazują na polatuzumab wedotyny, szczególnie w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Z kolei u pacjentów, u których co najmniej 2 linie leczenia systemowego okazały się nieskuteczne, wskazują piksanton jako opcję terapeutyczną. Warto jednak zaznaczyć, że według dokumentu wydanego w 2020 roku, udział w badaniach klinicznych nadal pozostaje preferowanym sposobem leczenia pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 2 linii.

W sierpniu 2018 roku Europejska Agencja Leków wydała pozytywne rekomendacje na dopuszczenie do obrotu dwóch nowych substancji we wskazaniu DLBCL - tisagenlecleucel oraz aksykabtagen cyloleucelu, obydwa zarejestrowane jako leki sieroce. Zarówno aksykabtagen cyloleucelu, jak i tisagenlecleucel, zawierają własne limfocyty T pacjenta, zmodyfikowane genetycznie tak, aby

wytwarzały chimeryczny receptor antygenowy (CAR, ang. *chimeric antigen receptor*), który może przyłączać się do białka CD19 na powierzchni komórek nowotworowych, zabijając je.

Rekomendacje NICE (ang. *National Institute for Health Care Excellence*) wskazują, że aksykabtagen cyloleucelu stanowi postępowanie terapeutyczne rekomendowane w przypadku dorosłych pacjentów z nawrotowym bądź opornym DLBCL lub pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B, po niepowodzeniu ≥2 terapii systemowych. NICE podkreśla, że brakuje standardu postępowania terapeutycznego w przypadku nawrotowego i opornego DLBCL po co najmniej 2. liniach leczenia. Obecnie stosuje się najlepszą terapię wspomagającą (ang. *best supportive care*) w postaci chemioterapii ratunkowej (ang. *salvage chemotherapy*). Aksykabtagen cyloleucelu spełnił kryteria NICE dla leczenia w ostatnim okresie życia z wykorzystaniem terapii wydłużających życie (ang. *life-extending treatment at the end of life*). W marcu 2019 roku tisagenlecleucel uzyskał rekomendację NICE w zakresie leczenia opornego lub nawrotowego DLBCL u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu ≥2 terapii systemowych. Z kolei we wrześniu 2022 podobną rekomendację

opublikowano dla polatuzumabu wedotyiny w połączeniu z rytuksymabem i bendamustyną w leczeniu nawrotowego lub opornego DLBCL u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych. Podobne opinie dla technologii: tafasytymab i lizokaptagen maraleucel są obecnie w trakcie przygotowania przez NICE (stan na dzień 23.06.2022).

Należy zauważyć, że aksykabtagen cyloleucelu i tisagenlecleucel są pierwszymi lekami wspartymi w ramach programu PRIorities MEDicines (PRIME) EMA, przy czym aksykabtagen cyloleucelu procedowany jest we wskazaniu DLBCL, a tisagenlecleucel we wskazaniu ALL. Procedurę PRIME wykorzystuje się w celu uzyskania pozytywnej opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*). Program umożliwia wczesne wsparcie naukowe oraz regulacyjne dla produktów leczniczych, które mogą istotnie zaspokoić, dotychczas niezaspokojone potrzeby medyczne chorych. Według specjalistów FDA, zatwierdzenie produktu leczniczego Yescarta stwarza możliwość zastosowania innowacyjnej terapii u pacjentów, u których dostępne alternatywy okazały się nieskuteczne. O nadziejach, jakie pokłada się w ww. leku w kontekście leczenia chorych z DLBCL świadczy m.in. fakt, że FDA zakwalifikowała go jako terapię przełomową. Co więcej, eksperci Europejskiej Agencji Leków w podsumowaniu działalności w 2018 roku, określili technologię, jako jedną z przełomowych terapii, która może zmienić spojrzenie na leczenie pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz standardy postępowania klinicznego.

W Tabeli 159 zestawiono leki stosowane we wskazaniu chłoniak rozlany z dużych komórek B z zaznaczeniem metodyki badań (w tym rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych. Zestawiono również informacje dot. statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTMiT w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych we wskazaniu chłoniak rozlany z dużych komórek B

Podstawowym celem rozwoju nowych leków jest poprawa wskaźników wyleczenia oraz przeżycia lub zmniejszenie toksyczności wynikającej z terapii przy jednoczesnym utrzymaniu skuteczności leczenia na stałym poziomie. W przypadku DLBCL, podobnie jak w innych wskazaniach onkologicznych, przeżycie całkowite uznaje się za „złoty standard” wśród pierwszorzędowych punktów końcowych. Jednocześnie, coraz częściej jako pierwszorzędowy punkt końcowy wykorzystywany jest również PFS. Jednakże, z racji stopniowo zwiększającej się skuteczności terapii w leczeniu DLBCL, zarówno w przypadku OS, jak i PFS, wymagany jest coraz dłuższy okres obserwacji pacjentów pozwalający na uzyskanie wiarygodnych wyników. Przykładowo, wskaźnik standaryzowanego, 5-letniego przeżycia wzrósł z 52% w 1999 do 66% w 2005 roku, z kolei przeżycie 10-letnie u pacjentów z DLBCL szacuje się na 50%. Dane przedstawione przez Narodowe Centrum Raka (NIH, ang. *National Cancer Institute*) wskazują, że w okresie od 2012 do 2018 roku przeżycie 5-letnie wynosiło 64,6%, co stanowi wzrost o 1,4 punkta procentowego względem danych aktualnych na rok 2015, kiedy wynosiło 63,2%. Osięgnięcie mediany OS w badaniu klinicznym we wskazaniu DLBCL może wymagać długiej, wieloletniej obserwacji, dlatego też coraz częściej w ocenie skuteczności leczenia wykorzystuje się wskaźniki odpowiedzi na leczenie - odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR). Odsetki odpowiedzi mogą być wykorzystywane jako surogatowe punkty końcowe w ramach przyspieszonej ścieżki rejestracyjnej (ang. *accelerated approval/accelerated assessment*). Co więcej, wytyczne EMA wskazują, że w przypadku badań jednoramiennych, ORR może stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy. Wyniki w zakresie ORR powinny być raportowane zgodnie z obecnie obowiązującymi kryteriami międzynarodowymi (np. RECIST lub kryteria WHO). Możliwa jest modyfikacja tych kryteriów pod warunkiem odpowiedniego uzasadnienia. Szczególnie dla terapii przełomowych, do których wg FDA zalicza się zarówno tisagenlecleucel oraz aksykabtagen cyloleucelu, dopuszczalne jest podjęcie decyzji rejestracyjnej na podstawie ORR.

TABELA 159. C.D.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
TAFASITAMAB (MINJUVI) ***	Incyte Bioscience s Distributio n B.V.	w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorośli z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych	w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorośli z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych	przeciwciała monoklonalne anty-CD19 o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc	L-MIND (NCT02399085), wielośrodkowe badanie II fazy, jednoramienne, niezaślepienie, wielośrodkowe.	BOR , DCR, DoR, PFS, OS	08.2021 ****	07.2020 *****	nie dotyczy	-	
LIZOKAPTAGEN MARALEUCEL (BREYANZI) ***	Bristol- Myers Squibb Pharma EEIG	Nawrotowy lub oporny na leczenie DLBCL	Nawrotowy lub oporny na leczenie DLBCL, u pacjentów, u których zastosowano już co najmniej dwie linie leczenia	produkt leczniczy do immunoterapii ukierunkowanej na antygen CD19, wykorzystującej zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki, podawany w postaci o ustalonym składzie w celu zmniejszenia zmienności dawki limfocytów T CD8+ i CD4+	TRANSCEND-NHL- 001 (NCT02631044), wielośrodkowe, niezaślepienie badanie kliniczne pierwszej fazy oraz TRANSCENDWORLD (NCT03484702) Jednoramienne, wielośrodkowe badanie II fazy	ORR , DOR, CR, PFS, OS, QoL, działania niepożądane., CRR, EFS	04.2022	02.2021	nie dotyczy	-	

*-pierwsza rejestracja leku, **-MabThera stanowi lek oryginalny, obecnie na rynku dostępne są także leki biopodobne - Truxima, Ritemvia, Rituzena, Blizima, Riximyo, Rixathon ***- produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu, **** - warunkowe dopuszczenie do obrotu, ***** - przyspieszona procedura
 ARC - American College of Rheumatology; AXI - aksykabtagen cyloleucel; AZA - azatiopryna; BOR - Best Objective Response Rate BWAS-WG - Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis; CF-
 cyklofosfamid; CHOP-cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; CHT-chemioterapia; CR - całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); CRu - całkowita odpowiedź niepotwierdzona (ang. *complete response unconfirmed*); CHVP-IFN-cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, prednizon, interferon alfa; CVP- cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; DLBCL-chłoniak rozlany z dużych komórek B; DFS - przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*); DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*) EFS - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*); EMA - Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*)
 ETO-etopozyd; FC-fludarabina, cyklofosfamid; FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*) GEM-gemcytabina; GKS-glikokortykosteroidy; IF-ifosfamid; IAP- Independent Assessment Panel; IRC-
 Independent Review Committee; MCP-mitoksantron, chlorambucil, prednizolon; MIT-mitoksantron; MTX-metotreksat; NHL - chłoniak nieziarniczy (ang. *non-Hodgkin lymphoma*); OXA - oksaliplatyna; ORR - odsetek
 odpowiedzi całkowitej (ang. *overall response rate*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PLB-placebo; PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); QoL - jakość życia (ang. *quality of life*); RTX-rytuksymab; SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); TIS-tisagenlecleucel; TTP - czas do progresji (ang. *time to progression*); TTR - czas do osiągnięcia odpowiedzi (ang. *time to response*); VIN-winorelbina

Zarówno w przypadku FDA, jak i EMA, nie odnaleziono wytycznych dotyczących punktów końcowych we wskazaniu DLBCL bądź chłoniaki ogółem. Jednakże w opublikowanej przez FDA tabeli zawierającej zestawienie surogatowych punktów końcowych, stanowiących podstawę wniosku o dopuszczenie do obrotu, w przypadku chłoniaków jako surogatowe punkty końcowe wskazano PFS, ORR oraz EFS. (Tabela 160)

TABELA 160. ZESTAWIENIE SUROGATOWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ WNIOSKOWANIA O DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Populacja pacjentów	Surogatowy punkt końcowy	Typ procedury rejestracyjnej
chłoniak rozlany z dużych komórek B	EFS	tradycyjna
chłoniak z komórek T, chłoniak z komórek B, chłoniak anaplastyczny z dużych limfocytów, chłoniak nie-Hodgkina, chłoniak limfocytowy, chłoniak strefy brzożnej, chłoniak grudkowy	ORR	przyspieszona/tradycyjna
chłoniak z komórek płaszczka, chłoniak Hodgkina, chłoniak grudkowy, chłoniak z komórek B, chłoniak anaplastyczny z dużych limfocytów, chłoniak skóry z limfocytów T, inne chłoniaki nie-Hodgkina	PFS	tradycyjna
chłoniak z komórek B	ORR	przyspieszona/tradycyjna

EFS - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*); ORR – odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. *overall response rate*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*);

W odpowiedzi na konieczność określenia znaczenia surogatowych punktów końcowych w ocenie skuteczności leków stosowanych we wskazaniu DLBCL, stanowiącej jedną z najszerzej rozpowszechnionych agresywnych odmian chłoniaków niezłośliwych, utworzono międzynarodową grupę ds. surogatowych punktów końcowych w chłoniakach agresywnych (SEAL, ang. *Surrogate Endpoints for Aggressive Lymphoma*). Głównym celem SEAL jest przede wszystkim utworzenie metabazy konsolidującej dane pacjentów z poszczególnych badań klinicznych obejmujących DLBCL, określenie potencjalnych surogatowych punktów końcowych dla OS w tej jednostce chorobowej oraz wspieranie badań translacyjnych (analiz prognostycznych, klasyfikacji ryzyka, analiz w podgrupach). Pierwsze wyniki uzyskane w ramach prac SEAL dotyczą określenia korelacji między dwoma surogatowymi punktami końcowymi – PFS oraz PFS w 24 miesiącu (PFS24) z OS po 1. linii leczenia pacjentów z DLBCL w oparciu o dane poszczególnych pacjentów (IPD, ang. *individual patient data*). Wyniki oparte są na analizie 13 badań, w których udział wzięło 7 507 pacjentów.

Kryteria włączenia do analizy obejmowały: wielośrodkowe randomizowane badania kliniczne (RCT), których wyniki zostały opublikowane w języku angielskim od 2002 do 13

października 2015 roku. Ocena leczenia w poszczególnych badaniach dotyczyła ≥ 100 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z DLBCL lub agresywnym NHL (w oparciu o definicję WHO lub REAL [ang. *Revised European American Lymphoma*]). Z analizy wykluczono artykuły pogładowe, badania uwzględniające pacjentów we wczesnych (I/II) stopniach zaawansowania choroby, z chłoniakami o niskim stopniu złośliwości, powoli się rozwijającymi bądź związanymi z HIV, lub przerzutową bądź oporną chorobą. Nie zostały zakwalifikowane także badania koncentrujące się na leczeniu ratującym i opiece wspomagającej (np. czynniki wzrostu, opieka paliatywna, ekonomika zdrowia).

13 z 14 zakwalifikowanych do bazy SEAL badań spełniło wszystkie kryteria włączenia łącznie z możliwością poufnego udostępnienia IPD od poszczególnych badaczy. Spośród nich, 10 badań dotyczyło porównania terapii indukcyjnych, 2 badania porównania terapii indukcyjnych i podtrzymujących, a jedno wyłącznie terapii podtrzymujących. Jedno badanie (RICOVER60) obejmowało 3 ramiona eksperymentalne oraz jedno kontrolne.

Jako potencjalne surogatowe punkty końcowe dla OS wyłoniono PFS oraz PFS24. Efekty leczenia w przypadku OS i PFS zostały określone ilościowo za pomocą współczynników ryzyka (HR). Dla PFS24 efekty leczenia kwantyfikowane były z wykorzystaniem ilorazów szans (OR). Dla każdego z punktów końcowych oszacowano 95-procentowy przedział ufności (CI).

Główną metodą oceny surogatowych punktów końcowych była analiza na poziomie badań (ang. *trial-level surrogacy*), mierząca wpływ leczenia na twarde punkty końcowe w oparciu o wcześniejszą obserwację surogatowych punktów końcowych. W analizie na poziomie badań wykorzystano funkcję kopuła (ang. *copula, R2Copula*) oraz regresję liniową opartą na ważonej regresji metodą najmniejszych kwadratów (ang. *weighted least squares, R2WLS*). Funkcja R2Copula uwzględnia korelację między dwoma punktami końcowymi z poziomu pacjenta, na co nie pozwala R2WLS. Założono, że aby wykazać zastępczość punktów końcowych (*surogacy*) parametry R2WLS lub R2Copula musiały osiągnąć wynik $\geq 0,80$, przy dolnej granicy 95% CI $>0,6$ i $<0,7$.

Dodatkowa analiza na poziomie badań dotyczyła minimalnego efektu leczenia (STE, ang. *surrogate threshold effect*), najmniejszy efekt terapii zaobserwowany w zakresie surogatowego punktu końcowego niezbędny, aby przewidzieć wpływ leczenia na OS w przyszłych próbach [37]. W przypadku analizy prowadzonej z poziomu pacjenta (ang. *individual-level surrogacy*), korelacja między proponowanymi surogatowymi punktami końcowymi a OS została skwantyfikowana poprzez współczynnik korelacji rang (ρ) dla PFS z wykorzystaniem modelu kopuły Clayтона. Dla PFS24 obliczono OR (oszacowany za pomocą modelu kopuły Placketta). Wykazanie korelacji na podstawie analizy na poziomie danych pacjenta uznano za przydatne w celu poparcia wniosków, ale niewystarczające do stwierdzenia walidacji surogatowych punktów końcowych.

W ramach analizy przeprowadzono krosvalidację metodą LOO (ang. *leave-one-out cross-validation*), porównującą przewidywane i obserwowane wartości HR dla OS. Surogatowe punkty końcowe oceniono także pod kątem subpopulacji określonych rodzajem leczenia (np. porównanie z terapią rytuksymabem, porównanie z leczeniem indukcyjnym). Krosvalidację przeprowadzono w celu wskazania badania w największym stopniu wpływającego na wynik regresji.

Wyniki uwzględniały indywidualne dane 7 507 pacjentów z 13 badań, ponadto przeprowadzono 17 porównań między ramionami badań (ang. *two-arm comparison*), z których 14 porównywało schematy terapii indukcyjnej, z kolei 3 schematy terapii podtrzymującej. 15 porównań uwzględniało rytuksymab.

W przypadku PFS, analiza na poziomie badań wykazała silną korelację (R2WLS = 0,83; 95% CI: 0,57; 0,94; R2Copula = 0,85; 95%CI: 0,73; 0,98), spełniając predefiniowane kryteria dla surogatowych punktów końcowych. **Uzyskany wynik oznacza silną wartość predykcyjną PFS jako miary efektu leczenia w stosunku do OS.** Korelacja między PFS a OS na poziomie danych pacjenta, uwzględniając całkowity okres obserwacji, była silna, ze współczynnikiem korelacji $\rho=0,85$ (95%CI: 0,84; 0,86). (Tabela 161) Minimalny efekt leczenia (STE) uzyskał HR=0,89. Wynik $HR \leq 0,89$ dla PFS prawdopodobnie przełoży się na istotny efekt leczenia wyrażony parametrem OS w przyszłych badaniach.

Surogatowe punkty końcowe były spójne zarówno w odniesieniu do terapii indukcyjnej rytuksymabem, jak i jej braku oraz niezależnie od tego, czy leczenie podtrzymujące RTX zostało zastosowane. Krosvalidacja LOO wykazała spójność między obserwowanymi i przewidywanymi na podstawie PFS efektami leczenia w zakresie OS, z wyjątkiem sytuacji gdy pozostawi się jedno porównanie (uwzględnione w badaniu PIX203). Wyniki PIX203 w znacznym stopniu wpływają na ponowne oszacowania R2. Wyłączenie tego porównania skutkowało poprawą wyników R2WLS oraz R2Copula (R2WLS na poziomie 0,87 (95%CI: 0,70; 0,95); R2Copula=0,88 (95%CI: 0,76; 0,99)).

TABELA 161. ANALIZA NA POZIOMIE BADAŃ ORAZ DANYCH PACJENTA – PFS

PFS (punkt końcowy związany z czasem)	Liczba badań (liczba pacjentów)	Analiza na poziomie badań		Analiza na poziomie pacjenta
		R2WLS (95% CI)	R2Copula (95% CI)	ρ /globalny OR* (95% CI)
Ogółem	17 (7 507)	0,83 (0,57; 0,94)	0,85 (0,73; 0,98)	0,85 (0,84; 0,86)
W porównaniu z RTX	15 (7 001)	0,81 (0,55; 0,93)	0,86 (0,72; 0,99)	0,86 (0,85; 0,87)
W porównaniu z terapią indukcyjną	14 (6 826)	0,85 (0,57; 0,96)	0,88 (0,76; 1,00)	0,86 (0,85; 0,86)

* ρ dla PFS oraz OR dla PFS24; ρ stanowi współczynnik korelacji rang, określający korelację na poziomie indywidualnym między PFS a OS; im bardziej ρ zbliżone do 1,0, tym większa korelacja. OR kwantyfikuje korelację na poziomie indywidualnym pomiędzy PFS24 a OS. 95% CI z wyłączeniem 1 wskazuje na istotną korelację na poziomie indywidualnym. OR - iloraz szans (ang. odds ratio); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); PFS24-przeżycie wolne od progresji w 24 godzinie; RTX-rytuksymab

Analiza na poziomie badania wykazała, że współczynnik determinacji w przypadku PFS24 był nieznacznie niższy niż dla PFS (R2WLS=0,77; 95%CI: 0,51; 0,92; R2Copula=0,78; 95%CI: 0,59; 0,96). W przypadku rozpatrywanego parametru, nie zostały spełnione predefiniowane kryteria kwalifikacji dla surogatowych punktów końcowych. **Analiza na poziomie danych pacjenta wykazała OR na poziomie 61,1 (95% CI: 52,6; 69,6), co wskazuje na znacznie wyższe szanse niewystąpienia zgonu w określonym punkcie czasowym dla pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii indukcyjnej. Minimalny efekt leczenia uzyskał OR=1,51, co oznacza, że wynik PFS24 na poziomie $OR \geq 1,51$ prawdopodobnie przekładać się będzie istotny efekt leczenia na OS w przyszłych badaniach.**

Analiza wykazała, że PFS stanowi silny czynnik predykcyjny dla wpływu efektu leczenia na OS. Wyniki były spójne między poszczególnymi metodami szacowania oraz w przypadku analizy wrażliwości. **Silny związek między PFS**

[37] Aby obliczyć STE, wykreśla się linię regresji na podstawie regresji liniowej oraz 95% przedziału ufności. Wartość na osi x, efekt leczenia (surogatowego punktu końcowego) przy którym dolna granica przedziału predykcji (górną granicą w przypadku względnego efektu leczenia) spotyka się z punktem odpowiadającym 0 na osi y (efekt zerowy na prawdziwy punkt końcowy) to STE

TABELA 162. ANALIZA NA POZIOMIE BADAŃ ORAZ DANYCH PACJENTA – PFS24

PFS (punkt końcowy związany z czasem)	Liczba badań (liczba pacjentów)	Analiza na poziomie badań		Analiza na poziomie pacjenta
		R2WLS (95% CI)	R2Copula (95% CI)	ρ /globalny OR* (95% CI)
Ogółem	17 (6 882)	0,77 (0,51; 0,92)	0,78 (0,59; 0,96)	61,1 (52,6; 69,6)
W porównaniu z RTX	15 (6 180)	0,75 (0,45; 0,91)	0,78 (0,59; 0,98)	63,7 (54,0; 73,4)
W porównaniu z terapią indukcyjną	14 (6 047)	0,80 (0,53; 0,94)	0,82 (0,66; 0,99)	64,1 (54,5; 73,8)

* ρ dla PFS oraz OR dla PFS24; ρ stanowi współczynnik korelacji rang, określający korelację na poziomie indywidualnym między PFS a OS; im bardziej ρ zbliżone do 1,0, tym większa korelacja. OR kwantyfikuje korelację na poziomie indywidualnym pomiędzy PFS24 a OS. 95% CI z wyłączeniem 1 wskazuje na istotną korelację na poziomie indywidualnym.
OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PFS24-przeżycie wolne od progresji w 24 godzinie; RTX-rytuksymab

a OS utrzymywał się bez względu na włączenie RTX do leczenia indukcyjnego lub podtrzymującego. Tym samym PFS można uznać za istotny surogatowy punkt końcowy dla OS w badaniach oceniających terapię DLBCL w 1. linii.

W przypadku PFS24, mimo że był istotnie skorelowany z dłuższym OS w analizie z poziomu pacjenta, nie spełnił predefiniowanych kryteriów kwalifikacji dla surogatowych punktów końcowych na poziomie badania. Konieczne są dalsze analizy w celu ponownej oceny PFS24 jako surogatowego punktu końcowego, koncentrujące się przede wszystkim na korelacji z OS na poziomie badania.

Kolejna metaanaliza Zhu 2017 dotyczyła korelacji pomiędzy punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności leczenia we wcześniejszej lub późniejszej fazie badań (ang. *early and late endpoints*), w chłoniakach nieziarniczych (w tym DLBCL), w celu zidentyfikowania potencjalnych surogatowych punktów końcowych dla OS lub PFS.

W ramach metaanalizy oceniono badania jednoramienne oraz RCTs II lub III fazy obejmujące okres od 1993 do 2013 roku odnalezione w wyniku przeszukania systematycznego bazy PubMed, clinicaltrials.gov oraz abstraktów opublikowanych w ramach corocznych spotkań ASCO. Kryteria wykluczenia obejmowały: niespełnienie warunków ustalonych dla terapii podstawowej (np. leczenie inne niż chemioterapia, terapia celowana, immunoterapia), nieodpowiedni typ histologiczny choroby (inny niż DLBCL, FL (chłoniak grudkowy, ang. *follicular lymphoma*) lub MCL (chłoniak z komórek płaszczka, ang. *mantle cell lymphoma*)), brak zaraportowanych wyników OS, PFS i CR, niewłaściwy

typ publikacji, np. artykuł przeglądowy, ocena terapii podtrzymującej jako podstawowe zagadnienie badania, wielkość próby <25 pacjentów w ramieniu.

W przypadku badań z mieszaną populacją, lecz nieraportujących specyficznych punktów końcowych dla danego podtypu, jeśli jeden z podtypów chłoniaka nieziarniczego (DLBCL, MCL, FL) stanowił >90% populacji, zostały zdefiniowane jako badania dot. specyficznego podtypu NHL. W ramach analizy korelacji związanej z odpowiedzią całkowitą, wykorzystano dane zarówno w zakresie CR, jak i połączonego CR i niepotwierdzonego CR (CRu, ang. *unconfirmed complete response*).

W celu oceny korelacji między poszczególnymi parami punktów końcowych wykorzystano ważoną regresję liniową. Współczynnik determinacji Pearsona (R2) został wykorzystany jako miara korelacji między poszczególnymi punktami końcowymi. R2 $\geq 0,8$ określono jako silną korelację, 0,6-0,8 jako korelację umiarkowaną, natomiast R2 $\leq 0,6$ mówi o słabej korelacji.

Jedynie analizy korelacji z >10 dopasowanymi punktami danych (z badań jednoramiennych i/lub ramionami w RCT traktowanych jako niezależne) raportowały R2, w przeciwnym razie ocenę korelacji uznano za niemożliwą.

Do metaanalizy zakwalifikowano 108 badań, uwzględniających 129 ramion i wyniki 10 036 pacjentów, z czego DLBCL obejmowało 40 badań, 44 ramiona i 3 583 pacjentów.

W badaniach dotyczących nowo zdiagnozowanego DLBCL, 6-miesięczny PFS był silnie skorelowany z 2-letnim OS (R2 = 0,81, 95%CI: 0,51; 0,96). (Tabela 163) Analiza ważonej regresji liniowej wykazała, że 10-procentowy wzrost 6-miesięcznego PFS może sugerować 13-procentowy ($\pm 1,2\%$) wzrost w zakresie 2-letniego OS.

Zaobserwowano umiarkowaną korelację między 6-miesięcznym PFS a 3-letnim PFS (R2=0,66, 95%CI: 0,23; 0,93), jak również między 6-miesięcznym PFS a 3-letnim OS (R2=0,74, 95%CI: 0,45; 0,95). Słabą korelację odnotowano pomiędzy 6-miesięcznym PFS i 5-letnim OS (R2=0,54, 95%CI: 0,07; 0,96), sugerując tym samym niską zdolność predykcyjną 6-miesięcznego PFS dla długoterminowego przeżycia. CR w nowo zdiagnozowanym DLBCL był skorelowany w niskim stopniu z 3-letnim PFS i 2-, 3- i 5-

TABELA 163. ANALIZA KORELACJI MIĘDZY POSZCZEGÓLNYMI PUNKTAMI KOŃCOWYMI U PACJENTÓW Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM DLBCL

	Nowo zdiagnozowany DLBCL; R2 (95% CI)		
	6-miesięczny PFS		CR
3-letni PFS	0,66 (0,23; 0,93)	Korelacja umiarkowana	NC
2-letni OS	0,81 (0,51; 0,96)	Korelacja silna	NC
3-letni OS	0,74 (0,45; 0,95)	Korelacja umiarkowana	NC
5-letni OS	0,54 (0,07; 0,96)	Korelacja słaba	NC

Dla wartości $R^2 < 0,5$, 95% CI nie były raportowane
 CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NC - brak korelacji $R^2 < 0,2$

letnim OS. (Tabela 163)

Metaanaliza wykazała, że 6-miesięczny PFS może stanowić potencjalny surogatowy punkt końcowy dla 2- i 3-letniego OS u pacjentów z nowo zdiagnozowanym DLBCL, wykazując umiarkowaną do silnej korelacji.

W przypadku nowotworów krwi, przede wszystkim guzów niezłośliwych, w przeciwieństwie do np. guzów łitych, związek między współczynnikami odpowiedzi a PFS, a tym samym trafność ich stosowania jako surogatowych punktów końcowych nie były ocenione. W ramach metaanalizy Mangal 2017 zbadano relację między wspomnianymi punktami końcowymi u pacjentów z NHL. Należy mieć na uwadze fakt, że DLBCL stanowi jeden z podtypów NHL, dlatego też wysoki odsetek analiz obejmuje szersze populacje.

Baza danych została opracowana w sposób systematyczny na podstawie badań przeprowadzonych w latach 1996 – 2015, zgodnie z Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. W bazie uwzględniono dane pochodzące z bazy informacji medycznej PubMed, uzupełnione opiniami pochodzącymi z FDA, uwzględniono również rejestry badań klinicznych opublikowane na stronie www.clinicaltrials.gov. Dodatkowo, przeprowadzono przeszukanie systematyczne abstraktów przedstawionych w ramach corocznych spotkań ASCO.

Badanie zostało włączone do bazy danych jeżeli co najmniej jedna kohorta była poddana terapii farmakologicznej oraz minimum jednym zaraportowanym (pierwszo- lub drugorzędowym) punktem końcowym był CR, PR, ORR, SD, OS, PFS i TTP. Wyniki nie zostały uwzględnione w przypadku niezgodności wskazań lub leczenia, wielkości próby <25 osób, nieistotnych wyników (analiza toksyczności, pomiar ekspresji genów, analiza

czynników prognostycznych dla NHL), a także odmiennego typu badania (faza I badania, przeglądy, metaanalizy, opis przypadku, analiza kosztowa). Do metaanalizy włączono jedynie te badania, dla których dostępne były wyniki ORR lub CR oraz mediana PFS dla co najmniej jednej kohorty.

Oceniono przekształcenia liniowe współczynników odpowiedzi oraz mediany PFS na podstawie modelowych wykresów diagnostycznych. Regresja liniowa ważona wielkością próby została przeprowadzona w celu oszacowania korelacji między wskaźnikami odpowiedzi a medianą PFS. Siłę korelacji między ORR i CR a medianą PFS oceniono za pomocną współczynnika determinacji R^2 . W celu oceny wpływu potencjalnego błędu wynikającego z małej próby przeprowadzono analizę wrażliwości obejmującą wyłącznie badania o liczności próby ≥ 100 pacjentów.

Do bazy włączono 162 badania uwzględniające wyniki 17 799 pacjentów. ORR i medianę PFS zaraportowano w 76 badaniach (90 kohort), podczas gdy CR i PFS w 75 badaniach (88 kohort). Finalnie zidentyfikowano 73 badania (86 kohort, 6071 pacjentów), które raportowały jednocześnie ORR, CR oraz medianę PFS.

Dla związku między ORR, a medianą PFS był wykazano wyższy współczynnik determinacji ($R^2=0,70$) niż między CR a medianą PFS ($R^2=0,57$). Dodatkowo, odsetek pacjentów wcześniej nieleczonych włączonych do badania był dodatnio skorelowany ($p < 0,005$) z medianą PFS i wpłynął pozytywnie na wartość R^2 ustaloną dla wskaźników odpowiedzi (CR i ORR), oraz mediany PFS.

W celu oceny potencjalnego błędu wynikającego z małych wielkości niektórych prób, przeprowadzono analizę wrażliwości. W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki badań ≥ 100 pacjentów. Wykazano wyższą korelacją PFS w stosunku do ORR ($R^2=0,81$) niż CR ($R^2=0,69$).

Praca Mangal 2017 stanowi pierwszą analizę dotyczącą związku ORR i mediany PFS u pacjentów z chłoniakami niezłośliwymi. Siłę związku ocenić można jako średnią do

TABELA 164. WSPÓŁCZYNNIKI DETERMINACJI (R^2) MIĘDZY MEDIANĄ PFS A ORR I CR W RAMACH ANALIZY GŁÓWNEJ ORAZ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

	mediana PFS vs ORR (R^2)	mediana PFS vs CR (R^2)
Analiza główna	0,70	0,57
Analiza wrażliwości	0,81	0,69

wysokiej, co w przyszłości może pozwolić na podejmowanie decyzji o dopuszczeniu do obrotu technologii lekowych stosowanych w terapii NHL na podstawie wcześniej ocenianych punktów końcowych, np. ORR.

Mangal w swojej metaanalizie odniósł się do wyników badania Lee 2011, w którym przeanalizowano pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe w badaniach dot. chłoniaków nieziarniczych oraz oceniono korelację między punktami końcowymi związanymi z przeżyciem, czasem do wystąpienia zdarzenia (ang. *time-to-event*) oraz odpowiedzią na leczenie.

Kryteria włączenia do badania Lee spełniały RCTs, które obejmowały pacjentów z agresywnym, uprzednio nieleczonym NHL, gdzie liczebność ramienia wynosiła co najmniej 100 pacjentów lub powoli rozwijającym się (indolentnym) NHL, również nieleczonymi, z co najmniej 75 pacjentami w ramieniu. Badania wykluczano jeżeli dotyczyły oceny skuteczności autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, terapii podtrzymującej bądź miejscowej (tj. zabiegu chirurgicznego, naświetlania); nie kwalifikowano również badań uwzględniających jedynie pacjentów z chłoniakami z komórek T, MCL oraz chłoniakiem Burkitta związanym z niedoborem odporności w wyniku HIV, a także badań raportujących wyniki zbiorcze z wielu prób.

Autorzy publikacji dokonali systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (Medline, EMBASE i Cochrane Central Register of Controlled Trials) w celu odnalezienia opublikowanych pomiędzy styczniem 1990, a majem 2009 roku doniesień naukowych. Dla każdego zakwalifikowanego badania RCT wyodrębniono dane dotyczące projektu badania, wielkości próby, daty włączenia, ramion badania, wskaźników odpowiedzi.

W przypadku każdego badania, różnica bezwzględna w punktach końcowych (CR, EFS, PFS i OS) była obliczona jako różnica szacowanego wyniku w ramieniu eksperymentalnym i szacowanego wyniku w ramieniu kontrolnym. W badaniach wieloramiennych i eksperymentach czynnikowych, tylko jedno losowo wybrane ramię eksperymentalne (lub grupa czynnikowa [ang. *factorial group*]) zostało uwzględnione.

Jako miarę korelacji między różnicami w CR i 3-letnim EFS/PFS lub OS wykorzystano nieparametryczny współczynnik korelacji rang Spearmana (ang.

nonparametric Spearman's rank correlation coefficient, rs). PFS i EFS w ramach analizy były rozpatrywane łącznie jako pośredni punkt końcowy związany z czasem do wystąpienia zdarzenia (ang. *intermediate time-to-event end point*). Jednakże tam, gdzie było to możliwe, przeprowadzono odrębną analizę. Porównano współczynniki korelacji, wykorzystując przy tym rozkład normalny i odchylenie standardowe. Dla silnie skorelowanych punktów końcowych przeprowadzono analizę regresji liniowej i określono stopień zmienności (R²).

Spośród 58 RCTs, 38 obejmowało populację z chłoniakami agresywnymi, a 20 z chłoniakami o powolnym przebiegu (indolentnych). W badaniach dot. chłoniaka agresywnego wyróżniono 85 ramion badań obejmujących 16 103 pacjentów, z kolei w przypadku chłoniaka o powolnym przebiegu wyodrębniono 42 ramiona badań i 5 128 pacjentów.

Bez względu na typ histologiczny chłoniaka, niemal we wszystkich badaniach raportowano OS (94% - chłoniaki agresywne, 95% - chłoniaki indolentne) i ORR (97% - chłoniaki agresywne, 75% - chłoniaki indolentne). Jedynie 1/3 badań raportowała co najmniej jeden punkt końcowy związany z czasem do wystąpienia zdarzenia (EFS lub PFS).

W przypadku badań, do których włączeni zostali pacjenci z agresywnymi postaciami chłoniaków, najczęściej raportowanym pierwszorzędnym punktem końcowym był OS, a następnie EFS. W przypadku chłoniaków o powolnym przebiegu, wybór pierwszorzędnego punktu końcowego charakteryzował się większą heterogenicznością, z przewagą TTF i ORR. **Należy zauważyć, że na przestrzeni 15 lat (1990-2005) bez względu na stopień zaawansowania chłoniaka, istotnie zmniejszył się odsetek badań, w których raportowano OS jako pierwszorzędowy punkt końcowy (w chłoniakach indolentnych 28% vs 0%, p=0,042, w agresywnych 81% vs 36%, p=0,006), natomiast wzrosła liczba raportowanych EFS (0% vs 36%, p=0,007).**

Dla chłoniaków nieziarniczych o przebiegu agresywnym, różnice w CR silnie korelują z różnicami w zakresie 3-letnich EFS/PFS z rs=0,70 (95%CI: 0,42; 0,86).

(Tabela 165) Wartość rs pomiędzy różnicami w zakresie CR a 3-letniego EFS i 3-letniego PFS wyniosła 0,88 (95%CI: 0,57; 0,97). W przypadku przeżycia całkowitego, odnotowano umiarkowaną korelację między różnicami w CR a 3-letnim OS rs=0,58 (95%CI: 0,29; 0,77).

TABELA 165. KORELACJA MIĘDZY CR, PUNKTAMI KOŃCOWYMI ZWIĄZANYMI Z CZASEM DO WYSTĄPIENIA ZDARZENIA ORAZ OS

	Chłoniak agresywny		Chłoniak indolentny	
	rs (95% CI)	wartość p	rs (95% CI)	wartość p
CR vs 3-letni EFS	0,88 (0,57; 0,97)	0,0003	0,86 (0,35; 0,97)	0,0059
CR vs 3-letni PFS	0,63 (0,21; 0,84)	0,005	0,41 (-0,52; 0,88)	0,35
CR vs 3-letni PFS/EFS	0,70 (0,42; 0,86)	<0,0001	0,77 (0,41; 0,92)	0,0007
CR vs 3-letni OS	0,58 (0,29; 0,77)	0,004	0,41 (-0,1; 0,74)	0,098
CR vs 5-letni OS	0,50 (0,23; 0,74)	0,01	0,21 (-0,34; 0,5)	0,44
3-letni EFS lub PFS vs 5-letni OS	0,90 (0,73; 0,96)	<0,0001	0,26 (-0,38; 0,72)	0,41

CI-przedział ufności; CR-odpowiedź całkowita; EFS-przeżycie wolne od zdarzeń, PFS-przeżycie wolne od progresji; OS-przeżycie całkowite

W przypadku chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu, różnice w CR silnie korelują z różnicami w 3-letnim EFS/PFS z rs=0,77 (95%CI: 0,41; 0,92). W podobnie dużym stopniu różnice w CR korelują z różnicami w 3-letnim EFS rozpatrywanym samodzielnie z rs=0,86 (95%CI: 0,35; 0,97). Nie odnotowano korelacji w zakresie różnic między CR a 3-letnim OS i 3-letnim PFS.

Nie odnotowano zależności między różnicami w CR a różnicami w 5-letnim OS zarówno w agresywnych, jak i indolentnych chłoniakach. (Tabela 165) Jednak w przypadku agresywnej postaci NHL, różnice w 3-letnim EFS/PFS są istotnie skorelowane z różnicami w 5-letnim OS z rs=0,90 (95%CI: 0,73; 0,96). Podobnie silną zależność obserwuje się w przypadku różnic w 3-letnich PFS lub EFS oddzielnie a 5-letniego OS. W NHL o powolnym przebiegu nie zaobserwowano powyższej zależności.

W ramach analizy eksploracyjnej (ang. exploratory analysis) ustalono korelację między 3-letnim PFS lub EFS a 5-letnim OS w poszczególnych ramionach badania randomizowanego. Wspomniane punkty końcowe były silnie skorelowane w agresywnym NHL z rs=0,85 (95%CI=0,71; 0,92, p<0,001), ale jedynie umiarkowanie skorelowane w przypadku indolentnej NHL z rs=0,56 (95%CI: 0,2; 0,78, p<0,004).

W przypadku silnie skorelowanych punktów końcowych przeprowadzono analizę regresji liniowej. W grupie badań

oceniających skuteczność leczenia w agresywnych postaciach chłoniaków nieziarniczych, nachylenie linii regresji dla różnic w CR i 3-letnim EFS wyniosło 0,9±0,1 (±1 błąd standardowy (SE, ang. standard error) oszacowania) z R²=0,78. Wynik wskazuje na silną korelację CR oraz 5-cio letniego EFS.

Nachylenie linii regresji w przypadku 3-letniego EFS/PFS i 5-letniego OS wyniosło 0,7±0,1 (±1 SE oszacowania) z R²=0,66. Dla chłoniaków indolentnych nachylenie linii regresji dla różnic w CR i 3-letnim EFS wyniosło 0,9 z wysokim błędem standardowym (0,3) z racji niskiej liczby badań. Wykazano umiarkowaną korelację pomiędzy 3-letniegoEFS/PFS, a 5 letniego OS.

Wyniki analizy regresji liniowej wskazują, że w przypadku agresywnych chłoniaków nieziarniczych, 10-procentowa poprawa w zakresie CR odpowiada 9-procentowej (±1%) poprawie w zakresie 3-letniego EFS, z kolei 10-procentowa poprawa w zakresie 3-letniego EFS lub PFS może przewidzieć 7-procentową (±1%) poprawę w 5-letnim OS. W NHL indolentnych, 10-procentowa poprawa w zakresie CR może przewidzieć 9-procentową (±3%) poprawę w 3-letnim EFS.

Metaanaliza Lee 2011 wykazała, że pomimo braku zwalidowanych surogatowych punktów końcowych dla chłoniaków nieziarniczych, coraz częściej jako pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach klinicznych III fazy, zamiast OS, wykorzystywane są punkty związane z czasem do wystąpienia zdarzenia, np. PFS. Poprawa w zakresie CR w dużym stopniu może wiązać się z polepszeniem 3-letniego PFS/EFS zarówno w chłoniakach agresywnych, jak i powoli się rozwijających, natomiast nie wiąże się z poprawą w zakresie OS. W agresywnym NHL, 3-letni PFS/EFS był silnie skorelowane z 5-letnim OS. Jednakże, istnieje niespójność w sposobie raportowania i definiowania punktów końcowych. Według analizy Lee 2011 należy przede wszystkim położyć nacisk na dalszą analizę 3-letniego PFS jako surogatowego punktu końcowego w NHL. PFS jest lepszym wyborem niż np. EFS, który oprócz zdarzeń mierzonych w sposób obiektywny, jak np. progresja czy śmierć, uwzględnia także elementy subiektywne, jak decyzja badacza o rozpoczęciu kolejnej linii leczenia. Wytyczne dot. harmonizacji oceny odpowiedzi w badaniach dla chłoniaka zapewniają jasną definicję oceny progresji, ale nie odnoszą się do definicji i oceny zdarzeń niezwiązanych z progresją. W przypadku

CR, korelacja z 3- lub 5-letnim OS okazała się umiarkowana, co sugeruje, że osiągnięcie CR nie dostarcza wystarczających informacji na temat długoterminowych wyników. Zaobserwowano natomiast silną korelacją CR z 3-letnim EFS, co może wiązać się z definicją „zdarzenia”, która w niektórych badaniach może nie obejmować odpowiedzi lub CR.

Przyczyną, dla której nie obserwuje się wpływu CR na poprawę w zakresie OS może być fakt dostępności efektywnych terapii w opornych lub nawrotowych chłoniakach i względnie krótkiego okresu obserwacji (5 lat), co może okazać się niewystarczające do oceny OS z uwagi na długą historię naturalną chłoniaków indolentnych.

Niezwykle istotnym jest fakt, że 3-letnie punkty końcowe związane z czasem do wystąpienia zdarzenia, PFS lub EFS, mogą stanowić czynnik predykcyjny w stosunku do 5-letniego OS w NHL, zważywszy na różnorodność metod leczenia w ocenianych badaniach. Korelacja między PFS a OS w agresywnych NHL może wiązać się z faktem, że na zależność między tymi dwoma punktami końcowymi ma wpływ oczekiwany czas przeżycia po progresji (SPP, ang. *survival post-progression*).

Podczas analizy publikacji Lee należy jednak zaznaczyć, że metaanaliza pochodzi z 2011 roku i obejmuje jedynie różnorodne kombinacje chemioterapii \pm rytuksymab. Obecnie dostępne są coraz nowsze technologie, w tym tisagenlecleucel oraz aksykabtagen cyloleucelu, istotnie poprawiające przeżycie pacjentów z NHL.

Podsumowanie szczegółów poszczególnych badań i korelacji między punktami końcowymi znajduje się w Tabeli 166. Na niebiesko zostały oznaczone wartości, które według autorów badań uznane zostały za świadczące o wysokiej korelacji.

W 2020 roku opublikowany został przegląd systematyczny (Zhu 2020), którego autorzy przeprowadzili ocenę PFS i EFS jako wczesnych surogatowych punktów końcowych pod względem ich zastosowania we wskazaniu DLBCL. Do przeglądu włączono RCTs III fazy, badania kliniczne II fazy, a także badania retrospektywne obejmujące nowozdiagnozowanego DLBCL. Uwzględniano badania obejmujące pacjentów otrzymujących w tym wskazaniu protokoły immunochemioterapii z rytuksymabem w ramach pierwszej linii leczenia. Przeszukane zostały bazy danych

MEDLINE, Embase i PubMed przy użyciu hasła „DLBCL AND rituximab” oraz z ograniczeniem w zakresie typu badań do RCTs, badań II fazy i badań retrospektywnych. Uwzględniono artykuły opublikowane przed 31 grudnia 2019 roku.

Kryteria wykluczenia obejmowały: chłoniaki, które uległy transformacji z indolentnych do agresywnych postaci, nawrotowy lub oporny DLBCL, nieadekwatne dane dotyczące przeżycia uczestników, pacjentów HIV/HBV/HCV/EBV dodatnich, liczebność ramion <100 uczestników oraz badania, w których pacjenci z DLBCL stanowili mniej niż 80% wszystkich uczestników. Jakość metodologiczną badań RCTs włączonych do przeglądu oceniono z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Risk of Bias. Jedno z nich wykluczono ze względu na wysokie ryzyko błędów i w ten sposób w analizie uwzględniono 26 badań klinicznych III fazy. Jeśli chodzi z kolei o jednoramienne badania II fazy, poddano je ocenie z wykorzystaniem skali Newcastle–Ottawa. Jedno badanie RCT fazy II zweryfikowano z użyciem narzędzia Cochrane. Finalnie włączono 4 badania II fazy oraz 47 retrospektywnych. Łącznie w analizie RCTs III fazy uwzględniono dane 16340 pacjentów, a w przypadku pozostałych badań, wielkość próby wyniosła 14 936 pacjentów.

Odpowiednie modele predykcyjne w pierwszej kolejności ustalono korzystając z danych dotyczących RCTs, a następnie zwalidowano w populacjach z badań II fazy oraz retrospektywnych.

Analizę na poziomie badania przeprowadzono weryfikując korelację między zlogarytmowanym HR dla PFS oraz EFS a zlogarytmowanym HR dla OS. Przeprowadzono także analizę korelacji na poziomie ramion między wskaźnikami PFS lub EFS po 1, 2, 3 i 5 latach a 5-letnim OS. Korelację oceniano za pomocą współczynnika korelacji Pearsona r z użyciem metody ważonej regresji liniowej, z wagą równą liczebności próby. Wartość r dla PFS względem OS wyniosła 0,772 (95% CI: 0,471–0,913), a dla EFS $r=0,838$ (95% CI: 0,625–0,938). W przypadku ramion leczenia rytuksymabem w ramach immunochemioterapii w RCT stwierdzono liniową korelację między rocznym i 5-letnim PFS (r , 0,813–0,873) lub EFS (r , 0,853–0,931) a 5-letnim OS. Korelację między PFS a OS potwierdzono korzystając z danych pozyskanych z badań fazy II i badań retrospektywnych (r , 0,795–0,897).

TABELA 166. CRITICAL APPRAISAL BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY – SHI 2018, ZHU 2017, MANGAL 2017, LEE 2011

Charakterystyka włączonych badań	Shi 2018	Zhu 2017	Mangal 2017	Lee 2011						
POPULACJA	Pacjenci z DLBCL 13 badania, 7 507 pacjentów	Pacjenci z NHL (DLBCL/FL/MCL) Dla DLBCL: 40 badań, 3 583 pacjentów	Pacjenci z NHL 162 badania, 17 799 pacjentów	Pacjenci z NHL 58 badań, 16 103 pacjentów						
KRYTERIA WŁĄCZENIA	Wielosrodkowe randomizowane badania kliniczne, publikacja w języku angielskim, data publikacji: 2002 - 2015 roku, populacja ≥100 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z DLBCL lub agresywnym NHL	Badania jednoramienne oraz RCTs II lub III fazy, 1993-2013 roku	≥1 kohorta poddana terapii farmakologicznej, ≥1 zaraportowany (I- lub II-rzędowy) punkt końcowy: CR, PR, ORR, SD, OS, PFS i TTP	Badania RCT obejmujące pacjentów uprzednio nieleczonych z agresywnym NHL, z ≥100 pacjentami w ramieniu lub indolentnym NHL, z ≥75 pacjentami w ramieniu						
KRYTERIA WYKLUCZENIA	Artykuły przeglądowe, badania uwzględniające pacjentów we wczesnych (I/II) stopniach zaawansowania, z chłoniakami o niskim stopniu złożowości, powoli się rozwijającymi bądź związanymi z HIV, lub przerzutową bądź oporną chorobą, badania koncentrujące się na leczeniu ratującym i opiece wspomagającej (np. czynniki wzrostu, opieka paliatywna, ekonomika zdrowia)	Niespełnienie warunków dla terapii podstawowej (np. leczenie inne niż CHT, terapia celowana, immunoterapia), typ histologiczny choroby inny niż DLBCL, FL lub MCL, brak wyników dla OS, PFS i CR, niewłaściwy typ publikacji, (artykuł przeglądowy, ocena terapii podtrzymującej jako podstawowe zagadnienie), wielkość próby <25 pacjentów w ramieniu	Niezgodność wskazań lub leczenia, wielkość próby <25 osób, nieistotne wyniki (analiza toksyczności, pomiar ekspresji genów, analiza czynników prognostycznych dla NHL), odmienny typ badania (badanie fazy I, przeglądy, metaanaliza, opis przypadku, analiza kosztowa)	Badania dot. autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, terapii podtrzymującej bądź miejscowej (tj. zabieg chirurgiczny, naświetlanie); Badania obejmujące jedynie pacjentów z chłoniakami z komórek T, MCL oraz chłoniakiem Burkitta związanym z niedoborem odporności w wyniku HIV, a także badań raportujących wyniki zbiorcze z wielu prób						
OS										
	Analiza na poz. badań (ogółem) Analiza na poz. pacjenta (ogółem) p/globalny OR (95% CI)		2-letni OS R2 (95% CI) 3-letni OS R2 (95% CI) 5-letni OS R2 (95% CI)	R2 Chłoniak agresywny Chłoniak indolentny						
	R2WLS (95% CI)	R2Copula (95% CI)		rs (95% CI) P rs (95% CI) P						
PFS	0,83 (0,57; 0,94)	0,85 (0,73; 0,98)	0,85 (0,84; 0,86)	0,81c (0,51; 0,96)	0,74 c (0,45; 0,95)	0,54 c (0,07; 0,96)	-	-	-	-
PFS24	0,77 (0,51; 0,92)	0,78 (0,59; 0,96)	61,1 (52,6; 69,6)	-	-	-	-	-	-	-
3-letni EFS lub PFS	-	-	-	-	-	-	0,90a (0,73; 0,96)	<0,0001	0,26a (-0,38; 0,72)	0,41
CR	-	-	-	NC	NC	NC	0,58b (0,29; 0,77)	0,004	0,41b (-0,1; 0,74)	0,098
							0,50a (0,23; 0,74)	0,01	0,21a (-0,34; 0,5)	0,44
PFS/EFS										
				6-miesięczny PFS; R2 (95% CI)	Mediana PFS (analiza główna) R2		Chłoniak agresywny		Chłoniak indolentny	
							rs (95% CI)	P	rs (95% CI)	P
3-letni PFS				0,66 (0,23; 0,93)	-		-	-	-	-
ORR				-	-	0,70	-	-	-	-
CR		1		-	-	0,57	-	-	-	-
CR										
				R2 (95% CI)			Chłoniak agresywny		Chłoniak indolentny	
							rs (95% CI)	P	rs (95% CI)	P
3-letni EFS				-	-	-	0,88 (0,57; 0,97)	0,0003	0,86 (0,35; 0,97)	0,0059
3-letni PFS				NC	NC	-	0,63 (0,21; 0,84)	0,005	0,41 (-0,52; 0,88)	0,35
3-letni PFS/EFS				-	-	-	0,70 (0,42; 0,86)	<0,0001	0,77 (0,41; 0,92)	0,0007

CHT - chemioterapia; CR - odpowiedź całkowita (ang. complete response); DLBCL - chłoniak rozlany z dużych limfocytów B (ang. diffuse large B-cell lymphoma); EFS - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival); FL - chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma); MCL - chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle-cell lymphoma); NHL - chłoniak niezajrzynkowy (ang. non-Hodgkin lymphoma); ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); PFS24 - PFS w 24. miesiącu; NC - brak korelacji R2<0,2
a dotyczy 5-letniego OS; b dotyczy 3-letniego OS; c 6-miesięczny PFS

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Najczęściej diagnozowanym chłoniakiem nieziarniczym jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (30-35% chorych). W Europie częstość występowania DLBCL wynosi 3,8 na 100 000 osób rocznie.
2. Odnaleziono 849 badań klinicznych prowadzonych we wskazaniu DLBCL. W ciągu 12 lat liczba badań prowadzonych z udziałem chorych na DLBCL wahała się od 44 w 2014 roku do 93 w 2021 roku. Większość stanowiły badania I i II fazy - odpowiednio 50,06 oraz 40,87%. Badania III fazy stanowią zaledwie 10,48% wszystkich badań. (clinicaltrials.gov)
3. Najczęściej raportowanym punktem końcowym są PFS (59,1% badań) oraz OS znajduje się dopiero na drugim miejscu (55,5%). Często raportowanymi punktami końcowymi są CR (52,5% badań), PR (42,4% badań) i ORR (41,5% badań). (clinicaltrials.gov)
4. W odpowiedzi na konieczność określenia znaczenia surogatowych punktów końcowych w ocenie skuteczności leków stosowanych we wskazaniu DLBCL, stanowiącej jedną z najszerzej rozpowszechnionych agresywnych odmian chłoniaków nieziarniczych, utworzono międzynarodową grupę ds. surogatowych punktów końcowych w chłoniakach agresywnych (SEAL). Głównym celem SEAL jest utworzenie metabazy konsolidującej dane pacjentów z poszczególnych badań klinicznych obejmujących DLBCL, określenie potencjalnych surogatowych punktów końcowych dla OS w tej jednostce chorobowej oraz wspieranie badań translacyjnych. (Sargent 2017)
5. PFS można uznać za istotny surogatowy punkt końcowy dla OS w badaniach oceniających terapię DLBCL w 1. linii, bez względu na leczenie RTX. W przypadku PFS24, mimo że był istotnie skorelowany z dłuższym OS w analizie z poziomu pacjenta, nie spełnił predefiniowanych kryteriów kwalifikacji dla surogatowych punktów końcowych na poziomie badania. (Shi 2018)
6. 6-miesięczny PFS może stanowić potencjalny surogatowy punkt końcowy dla 2- i 3-letniego OS u pacjentów z nowo zdiagnozowanym DLBCL, wykazując umiarkowaną do silnej korelacji. (Zhu 2017)
7. Korelacja między ORR a medianą PFS jest wyższa ($R^2=0,70$) niż CR a medianą PFS ($R^2=0,57$). Stosunkowo wysoka siła związku między ORR a medianą PFS w przyszłości może pozwolić podejmować decyzje związane z opracowywaniem i wprowadzaniem nowych terapii w NHL na podstawie wcześniej ocenianych punktów końcowych, np. ORR. (Mangal 2017)
8. W ciągu 15 lat (1990-2005) bez względu na stopień zaawansowania chłoniaka, istotnie zmniejszył się odsetek badań, w których raportowano OS jako I-rzędowy punkt końcowy (w chłoniakach indolentnych 28% vs 0%, w agresywnych 81% vs 36%, natomiast wzrosła ilość raportowanych EFS. (Lee 2011)
9. Dla agresywnych NHL, różnice w CR silnie korelują z różnicami w zakresie 3-letnich EFS/PFS z $r_s=0,70$. R_s pomiędzy różnicami w zakresie CR a 3-letniego EFS i 3-letniego PFS wyniosła 0,88. W przypadku OS, korelację między różnicami w CR a 3-letnim OS określono jako umiarkowaną z $r_s=0,58$. (Lee 2011)
10. W przypadku indolentnych NHL, różnice w CR silnie korelują z różnicami w 3-letnim EFS/PFS z $r_s=0,77$. W podobnie dużym stopniu różnice w CR korelują z różnicami w 3-letnim EFS rozpatrywanym samodzielnie z $r_s=0,86$. (Lee 2011)
11. Różnice w 3-letnim EFS/PFS są istotnie skorelowane z różnicami w 5-letnim OS z $r_s=0,90$. Podobnie silną zależność obserwuje się w przypadku różnic w 3-letnich PFS lub EFS oddzielnie a 5-letniego OS. (Lee 2011)
12. Korelację między wartościami w zakresie PFS i EFS a OS potwierdzają także wyniki badania Zhu 2020, zarówno w perspektywie 1, 2, 3, jak i 5-letniej. Należy odnotować, że zastępczość punktów końcowych wykazano w analizie prowadzonej na poziomie ramion.

1. Warzocha K., Puła B. Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. *Hematologia* 2017; 8 (2); 113-131
2. [iii] Juszczyński P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy DNA do celowanej terapii. *Hematologia* 2010; 1; 15-28
3. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 30;9(1):5.
4. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/#e>, dostęp: 24.06.2019r.
5. GLOBOCAN: Europe, 2020. online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf> [dostęp: 7.06.2022]
6. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–3734
7. Tilly M. et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v116-v125
8. Gajewski P., A. Szczeklik. *Interna Szczeklika* 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017r.
9. Cerhan JR et al. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*. 2015 Nov 12;126(20):2265-73.
10. Chaganti S. et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016 Jul;174(1):43-56.
11. Warzocha K.: *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. Tom 6, Supl. A (2020) 2. Nowotwory Układu Chłonnego; Chłoniaki rozlane z dużych komórek B.
12. NCCN Guidelines Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 4.2022
13. NCCN Guidelines Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 4.2022
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta (aksykabtagen cyloleucel)
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel)
16. NICE, Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. 23 January 2019; <https://www.nice.org.uk/guidance/TA559/chapter/1-Recommendations>
17. NICE, Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. 13 March 2019, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/chapter/1-Recommendations>
18. NICE, Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 23 September 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/TA649/chapter/1-Recommendations>
19. NICE, Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ID3795] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10645> [dostęp: 23.06.2022]
20. NICE, Lisocabtagene maraleucel for treating relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma [ID1444] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10477> [dostęp: 23.06.2022]
21. European Medicines Agency, First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union. Press release, 29/06/2018
22. FDA. FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma, FDA NEWS RELEASE, 2017, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-car-t-cell-therapy-treat-adults-certain-types-large-b-cell-lymphoma>
23. EMA, Annual Report, 2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2018-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf
24. National Cancer Institute - Cancer Stat Facts: NHL - Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
25. FDA Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018
26. FDA news release: FDA approval brings first gene therapy to the United States <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>
27. FDA news release: FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-car-t-cell-therapy-treat-adults-certain-types-large-b-cell-lymphoma>
28. Sargent D. et al. The Search for Surrogate Endpoints in Trials in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Surrogate Endpoints for Aggressive Lymphoma Project. *The Oncologist* 2017;22:1415–1418
29. Shi Q. et al. Progression-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival in First-Line Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Individual Patient–Level Analysis of Multiple Randomized Trials (SEAL) *J Clin Oncol*. 2018 Sep 1;36(25):2593-2602
30. Shi Q, Schmitz N, Ou FS, Dixon JG, Cunningham D, Pfreundschuh M, Seymour JF, Jaeger U, Habermann TM, Haioun C, Tilly H, Ghesquieres H, Merli F, Ziepert M, Herbrecht R, Flament J, Fu T, Coiffier B, Flowers CR. Progression-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival in First-Line Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Individual Patient–Level Analysis of Multiple Randomized Trials (SEAL). *J Clin Oncol*. 2018 Sep 1;36(25):2593-2602.
31. Herbrecht R, Cernohous P, Engert A, et al: Comparison of pixantrone-based regimen (CPOP-R) with doxorubicin-based therapy (CHOP-R) for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 24: 2618-2623, 2013
32. Zhu R. et al. Assessment of Correlation Between Early and Late Efficacy Endpoints to Identify Potential Surrogacy Relationships in Non-Hodgkin Lymphoma: a Literature-Based Meta-analysis of 108 Phase II and Phase III Studies. *AAPS J*. 2017 May;19(3):669-681
33. Mangal N. et al. Relationship between response rates and median progression-free survival in non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of published clinical trials. *Hematological Oncology* 2017; 1-7
34. Lee L, Wang L., Crump M. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22(6):1392-403
35. Zhu J, Yang Y, Tao J, Wang SL, Chen B, Dai JR, Hu C, Qi SN, Li YX. Association of progression-free or event-free survival with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma after immunochemotherapy: a systematic review. *Leukemia*. 2020 Oct;34(10):2576-2591.



CHŁONIAK Z KOMÓREK PŁASZCZA

WSKAZANIA HEMATOONKOLOGICZNE

GRUDZIEŃ 2022

5.2.6. Chłoniak z komórek płaszcz

Charakterystyka choroby

Chłoniak z komórek płaszcz (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) należy do typu chłoniaków nieziarnicznych, tzw. nie-Hodgkina (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*). Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2016 roku, jest to dojrzały nowotwór rozwijający się z komórek B, zwykle składający się z monomorficznych małych lub średnich komórek limfoidalnych o nieregularnych jądrach. Choroba charakteryzuje się CD5-dodatnimi komórkami B płaszcz, translokacją chromosomów 11 i 14 oraz nadekspresją białka cykliny D1, wywołaną na drodze przegrupowania genów łańcucha ciężkiego i lekkiego immunoglobuliny.

Według różnych źródeł MCL może stanowić od 2% do 10% wszystkich przypadków NHL. Co roku chorobę diagnozuje się u 1 na 200 000 osób na całym świecie, natomiast od momentu rozpoznania lub rozpoczęcia leczenia medianę przeżycia szacuje się na 3-5 lat. MCL częściej występuje u osób rasy białej niż czarnej i dotyka około 3 razy więcej mężczyzn niż kobiet. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi od 60 do 70 lat.

W najnowszej klasyfikacji ICD-11, MCL określany jest jako rzadka postać chłoniaka złośliwego, wywodząca się z limfocytów B „strefy płaszcz” węzła chłonnego. Należy zwrócić uwagę na różnorodność wariantów morfologicznych, która może utrudniać właściwe postawienie diagnozy. Wyróżnia się następujące warianty MCL warunkujące obraz morfologiczny limfocytów B:

- Blastoidalny - komórki przypominają limfoblasy z rozproszoną chromatyną i wysokim tempem mitotycznym;
- Pleomorficzny - komórki są pleomorficzne, ale wiele z nich ma duże rozmiary z owalnymi lub nieregularnymi konturami jądra, na ogół bladą cytoplazmą i innymi wyraźnymi jąderkami przynajmniej w niektórych komórkach;
- Drobnokomórkowy (small-cell MCL) - komórki są małymi okrągłymi limfocytami z domieszką lub przewagą bardziej zbitej chromatyny, naśladując chłoniaka z małych limfocytów B (SLL, ang. *small lymphocytic lymphoma*);.

- Naśladujący chłoniaka strefy brzeżnej (MCL mimicking MZL; ang. *mantle cell lymphoma mimicking marginal zone lymphoma*) - istnieją widoczne ogniska komórek z obfitą bladą cytoplazmą przypominającą limfocyty B strefy brzeżnej lub monocytoidalne, naśladujące chłoniaka strefy brzeżnej. Czasami bledsze ogniska przypominają również centra proliferacji przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych limfocytów.

Jako narzędzia mające na celu prawidłowe zdiagnozowanie choroby, wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology*) wskazują na konieczność wykonywania biopsji węzła chłonnego lub minimalnie biopsji rdzeniowej oraz stosowania technik immunohistochemicznych w celu wykrycia nadekspresji cykliny D1 lub translokacji chromosomalnej t(11;14). W przypadku braku nadekspresji cykliny D1 do rozpoznania MCL może być wykorzystane oznaczanie SOX11. Dla określenia stopnia zaawansowania klinicznego zaleca się obrazowanie za pomocą tomografii komputerowej szyi, klatki piersiowej, brzucha i miednicy oraz aspirat szpiku kostnego wraz z biopsją. W wybranych przypadkach zaleca się również wykonanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT, ang. *positron emission tomography*).

Według danych National Cancer Institute większość pacjentów w momencie rozpoznania znajduje się w III lub IV stadium choroby i u prawie wszystkich potwierdza się zajęcie krwi obwodowej w badaniu cytometrii przepływowej. Podtyp MCL, w którym ograniczony do zajęcia krwi obwodowej, szpiku kostnego oraz śledziony, ale bez znaczącej adenopatii, w badaniach immunohistochemicznych SOX-, określa się mianem białaczkowego chłoniaka niewęzłowego z komórek płaszcz (IMCL, ang. *leukemic non-nodal mantle cell lymphoma*). Charakteryzuje się on wolniejszą progresją i lepszymi rokowaniami dla pacjenta.

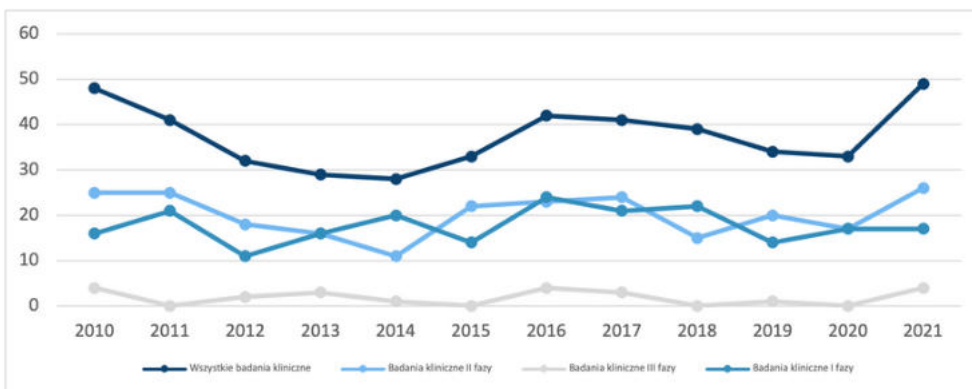
Charakterystyka punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka

W celu zweryfikowania trendów w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych [38] prowadzonych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, przeanalizowano bazę *clinicaltrials.gov*, począwszy od 1 stycznia 2010 roku do 31 grudnia 2021 roku.

Odnaleziono 449 badań klinicznych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka. Szczegółowy rozkład z uwzględnieniem faz przeprowadzonych badań przedstawiono na poniższym wykresie.

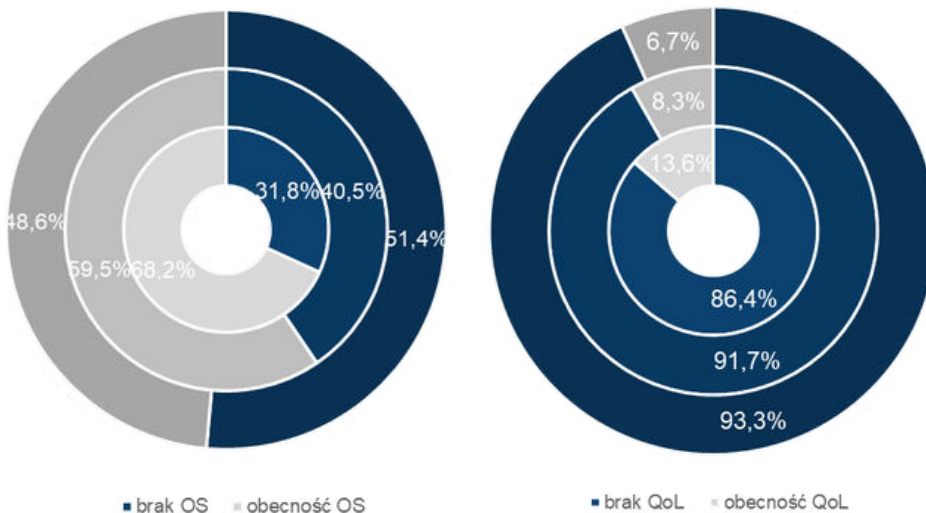
Na przestrzeni lat liczba badań klinicznych wykazywała fluktuacje, wahając się w zakresie 28-49 badań rocznie. Granica 40 badań została przekroczona w latach 2010 (48 badań), 2011 (41 badań), 2016 (42 badania), 2017 (41 badań) oraz 2021 (49 badań). Z kolei najmniej badań klinicznych we wspomnianym wskazaniu przeprowadzono w latach 2013 i 2014 (odpowiednio 29 i 28 badań). Ponad połowę wszystkich stanowiły badania II fazy (prawie 54%), podczas gdy badania kliniczne III fazy stanowiły jedynie niecałe 5% wszystkich badań dotyczących MCL. W minionym roku można zauważyć tendencję wzrostową liczby badań zarówno II jak i III fazy. Również sumarycznie w 2021 został pobity rekord liczby badań klinicznych we wskazaniu MCL w przyjętych ramach czasowych.

Zestawiono odsetkowe dane dla pomiaru punktów końcowych uznawanych za złoty standard w badaniach klinicznych – OS i QoL we wszystkich analizowanych badaniach oraz z podziałem na badania fazy II i III. Rozkład przedstawiono na poniższych wykresach.



WYKRES 91. LICZBA BADAŃ KLINICZNYCH OGÓŁEM ORAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM I, II I III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU MCL

Opracowanie własne na podstawie *clinicaltrials.gov*.



WYKRES 92. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH WE WSKAZANIU MCL RAPORTUJĄCYCH OS ORAZ QoL; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY

Opracowanie własne na podstawie *clinicaltrials.gov*.

[38] Baza *clinicaltrials.gov* nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.

Spośród badań klinicznych III fazy przeżycie całkowite raportowano w ponad 68%, natomiast wśród badań klinicznych II fazy odsetek ten zmniejszył się do niecałych 60%. Łącznie spośród wszystkich badań klinicznych, niezależnie od fazy, OS stanowił punkt końcowy w niecałej połowie badań (48,6%). Wskazuje to na wysokie znaczenie OS jako punktu końcowego w badaniach klinicznych dotyczących chłoniaka z komórek płaszczka zwłaszcza w dalszej ścieżce klinicznej. Znacznie rzadziej gromadzono dane na temat jakości życia pacjentów z MCL, którzy brali udział w badaniach klinicznych. Aż 86,4% badań klinicznych III fazy nie uwzględniało QoL jako punktu końcowego, a w badaniach II fazy odsetek takich badań wynosił prawie 92%. Ogółem tylko niecałe 7% badań klinicznych we wskazaniu MCL raportowało dane na temat jakości życia.

Przeprowadzono analizę w zakresie wykorzystania innych punktów końcowych w wyszukanych badaniach klinicznych stanowiących podstawę wprowadzenia leków na rynek we wskazaniu MCL. Określono odsetki badań, w których raportowano poszczególne punkty końcowe w odniesieniu do wszystkich badań prowadzonych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka oraz rozkład procentowy badań klinicznych w MCL raportujących poszczególne punkty końcowe przy jednoczesnym braku raportowania przeżycia całkowitego. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do najczęściej raportowanych punktów końcowych:

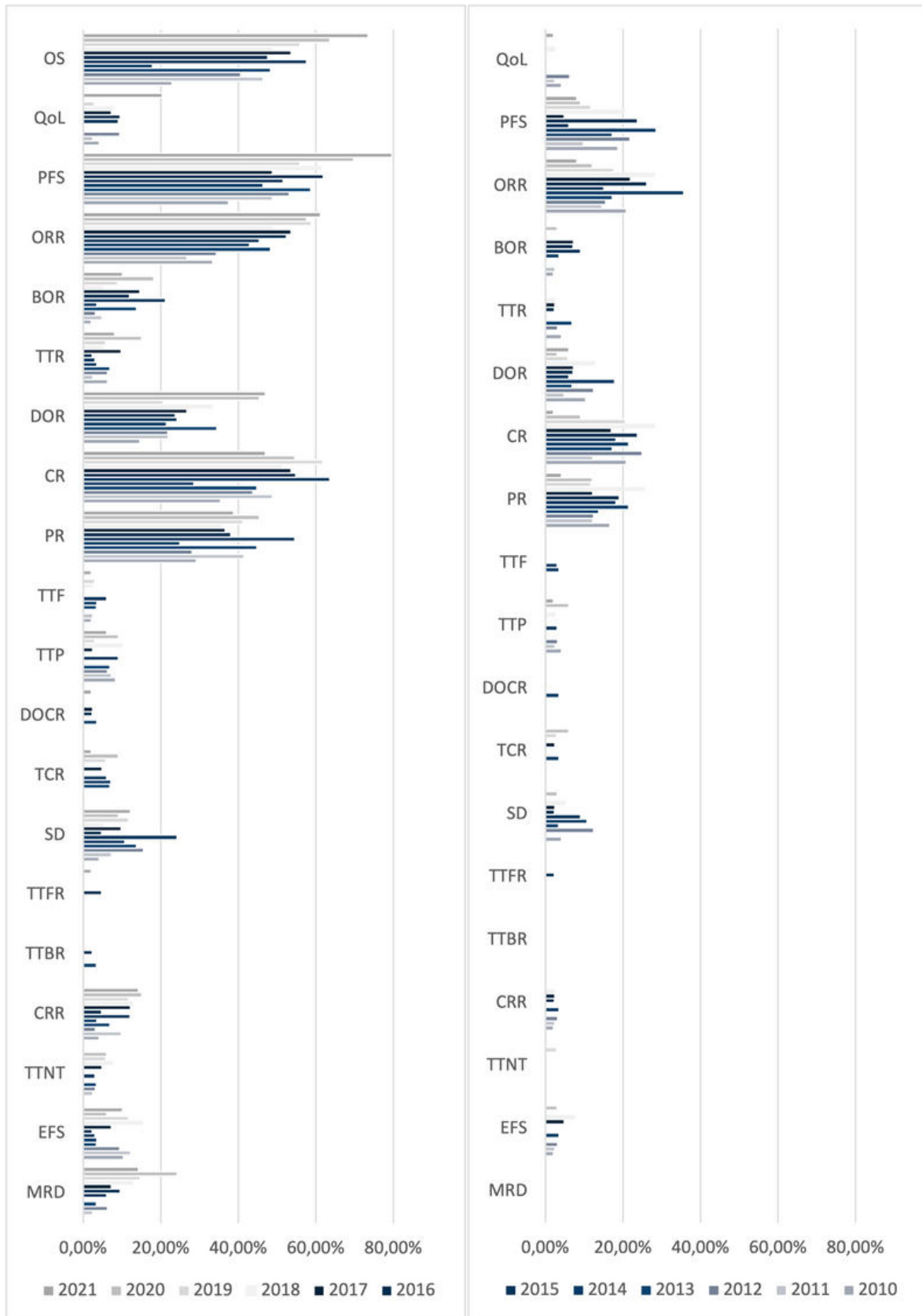
- OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*);
- QoL (jakość życia, ang. *quality of life*);
- PFS (przeżycie wolne od progresji, ang. *progression-free survival*);
- ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi, ang. *objective response rate*);
- BOR (najlepsza odpowiedź całkowita, ang. *best overall response*);
- TTR (czas do osiągnięcia odpowiedzi, ang. *time to response*);
- DOR (czas trwania odpowiedzi, ang. *duration of response*);
- CR (odpowiedź całkowita, ang. *complete response*);
- PR (odpowiedź częściowa, ang. *partial response*);
- TTF (czas do niepowodzenia terapii, ang. *time to treatment failure*);
- TTP (czas do progresji, ang. *time to progression*);
- DOCR (czas trwania całkowitej odpowiedzi, ang. *duration of complete response*);

- TCR/DCR (wskaźnik kontroli guza/choroby, ang. *tumour/disease control rate*);
- SD (choroba stabilna, ang. *stable disease*);
- TTFR (czas do pierwszej odpowiedzi, ang. *time to first response*);
- TTNT (czas do następnego leczenia, ang. *time to next treatment*);
- CRR (wskaźnik odpowiedzi całkowitej, ang. *complete response rate*);
- TTBR (czas do najlepszej odpowiedzi, ang. *time to best response*);
- MRD (minimalna choroba resztkowa, ang. *minimal residual disease*);
- EFS (przeżycie wolne od zdarzenia, ang. *event free survival*).

Wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.

Ze względu na dość ograniczone liczby badań klinicznych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, należy zwrócić uwagę na zaburzenie percepcji związane z procentowym udziałem badań klinicznych raportujących określone punkty końcowe w całkowitej puli wszystkich badań. Liczebność badań klinicznych w MCL nie przekracza 50 na rok. W związku z tym nawet pojedyncze przypadki badań uwzględniających dany punkt końcowy mogą stanowić kilka procent w danym roku.

Najczęściej raportowanym zastępczym punktem końcowym jest PFS, który na przestrzeni lat pojawiał się średnio w ponad 56% badań klinicznych, przewyższając równocześnie średni procent raportowania OS w analizowanym czasie (48%). W ostatnich dwóch latach pojawiał się częściej niż wszystkie pozostałe punkty końcowe – w 2020 roku był raportowany w prawie 70%, a w 2021 roku w niemal 80% wszystkich badań. **Drugim surogatowym punktem końcowym, który w analizowanym czasie raportowano częściej niż przeżycie całkowite jest CR.** W ostatnich 11 latach pojawiał się średnio w 49% badań klinicznych. Całkowita odpowiedź na leczenie była raportowana najczęściej w badaniach klinicznych w 2015 roku (63,6%) oraz w 2019 roku (61,8%). W ostatnim roku stanowiła punkt końcowy w prawie 47% badań klinicznych. Zarówno PFS jak i CR wykazują na przestrzeni lat dość stabilny poziom częstości raportowania. Kolejnymi często pojawiającymi się zastępczymi punktami końcowymi w badaniach



WYKRES 93. ODSETKI BADAN WE WSKAZANIU MCL: A) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE B) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov.

klinicznych dotyczących MCL były PR i ORR. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) był raportowany w ostatnich 11 latach w 47% badań klinicznych, wykazując na przestrzeni lat wzrost znaczenia określony poprzez wzrost częstości raportowania. W minionym roku pojawił się w ponad 61% badań. Odpowiedź częściowa była natomiast punktem końcowym średnio w ponad 38% badań we wskazaniu MCL. Na przestrzeni lat uwzględnianie tego punktu końcowego w badaniach klinicznych wahało się od 25% 2014 roku do 54,5% w 2015 roku bez wyraźnego profilu zmian w czasie. W analizowanym okresie średnio w 28% badań oznaczano DOR. Czas trwania odpowiedzi podobnie jak ORR jest coraz częściej raportowany, przekraczając 45% częstość występowania w badaniach w ostatnich 2 latach.

CR stanowi również istotny zastępczy punkt końcowy w przypadku badań nieraportujących danych na temat przeżycia całkowitego. Na przestrzeni lat występował w 18% takich badań. Spośród badań klinicznych nieuwzględniających OS najczęściej pojawiającym się surogatem jest natomiast ORR, raportowany średnio w 19,5% wszystkich badań. Z kolei PFS jest w tych badaniach raportowany równie często jak PR, który uwzględniany jest średnio w 15% badań. Warto zaznaczyć, że w ostatnich czterech latach następował ciągły spadek częstości raportowania PFS z 20,5% w 2018 roku do 8,2% w 2021 roku.

Należy podkreślić, iż niektóre punkty końcowe były raportowane jedynie sporadycznie w badaniach klinicznych nad MCL, mimo iż były wymieniane w kluczowych badaniach potwierdzających skuteczność kliniczną technologii lekowych w tym wskazaniu. Niezależnie od raportowania przeżycia całkowitego najrzadziej raportowanymi zastępczymi punktami końcowymi są MRD, EFS, TTNT, CRR, TTBR, TTFR, DOCR, TTP, TTF, TCR/DCR, TTR oraz BOR. Częstość ich uwzględniania w badaniach klinicznych nie przekracza średnio 10% w analizowanych ramach czasowych. W przypadku badań uwzględniających jako punkt końcowy przeżycie całkowite TTBR, TTFR i DOCR były raportowane średnio w mniej niż 1%, natomiast wśród badań nieraportujących OS, granica 1% średniej częstości raportowania nie została przekroczona również dla TTNT oraz TTF. W zidentyfikowanych badaniach MRD i TTBR są jedynymi surogatami, których nigdy nie raportowano bez jednoczesnego oznaczania OS. Warto zwrócić uwagę na

wskaźnik TCR/DCR oraz powiązanie z PR, CR i SD. Jako samodzielny surogat, wskaźnik kontroli guza występował tylko w 4 badaniach klinicznych raportujących również OS, natomiast po uwzględnieniu w wyszukiwaniu wskaźnika kontroli choroby, uzyskano już 14 badań, co stanowi 3,12% wszystkich badań. Na przestrzeni lat TCR/DCR był oznaczany średnio w 3,5% takich badań, natomiast w badaniach nieraportujących OS stanowił już tylko 1,3%. Stabilność choroby razem z przeżyciem całkowitym raportowano średnio w niecałych 11% badań, natomiast bez uwzględniania OS średni odsetek na przestrzeni lat wynosi 4,4%. Biorąc pod uwagę powyższe dane można zauważyć, że pomimo znikomego znaczenia wskaźnika kontroli, pojedyncze czynniki uwzględniane przy jego określaniu są dość często raportowane w badaniach klinicznych w MCL. Warto również zwrócić uwagę na MRD CRR i EFS, które raportowane były w 8-10% badań. W minionych latach na znaczeniu zyskują coraz bardziej MRD oraz CRR, których średnia oznaczalność charakteryzuje się ciągłym wzrostem, osiągając ponad 14% w 2021 roku. Największy odsetek badań raportujących CRR datowany jest na 2020 rok (ponad 15%), natomiast minimalna choroba resztkowa na początku analizowanych ram czasowych nie była raportowana w ogóle (lata 2010, 2014), a od 2018 roku ma udział w ponad 12% badań, osiągając najwyższy wynik w 2020 roku (ponad 24% badań).

Warto zwrócić uwagę na pozycję jakości życia wśród raportowanych punktów końcowych. Łącznie w analizowanym okresie QoL zostało uwzględnione w 30 badaniach klinicznych raportujących jednocześnie OS oraz w 7 badaniach nieuwzględniających przeżycia całkowitego. Na przestrzeni lat średni odsetek częstości raportowania wynosi odpowiednio 6,1% oraz 1,5% badań raportujących i nieraportujących OS. Wśród badań nieuwzględniających przeżycia całkowitego, jakość życia była raportowana jedynie w latach 2010-2012, 2018 i 2021. Natomiast w połączeniu z OS raportowano ją również w latach 2015, 2016, 2017 i 2019. W minionym roku odnotowano najwyższy wynik oznaczania QoL, wynoszący 10 badań, co stanowi nieco ponad 20% wszystkich badań w tym roku.

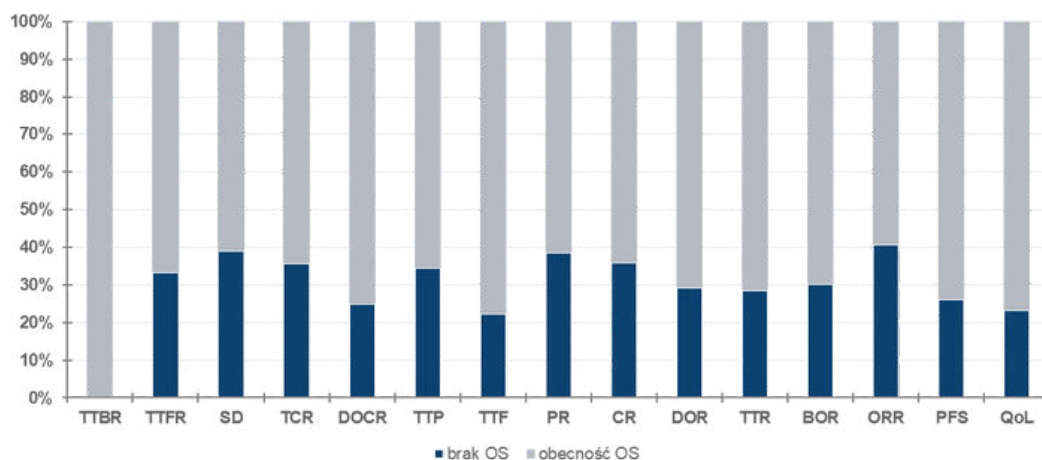
Poniższy wykres przedstawia procentowy rozkład badań raportujących wskaźniki skuteczności przy jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia całkowitego.

Zdecydowana większość badań klinicznych raportujących zastępcze punkty końcowe uwzględnia również ocenę przeżycia całkowitego. OS jest rzadziej raportowany w połączeniu z surogatowymi punktami końcowymi, które uwzględnia się w największej liczbie badań dotyczących MCL. Ocena OS nie została przeprowadzona w przypadku prawie 41% badań raportujących wyniki w zakresie ORR, 39% badań raportujących wyniki SD i niemal tyle samo raportujących PR, a także prawie 36% badań raportujących CR. Warto również zwrócić uwagę, że spośród licznie raportowanych surogatów, przeżycia całkowitego nie raportowano w badaniach oceniających DOR (nieco ponad 29%) i PFS (26%). Pozostałe zastępcze punkty końcowe, przy których w sporym odsetku nie uwzględniano równocześnie OS mają dość mało badań klinicznych ogółem, przez co pojedyncze przypadki braku raportowania OS stanowią wysoki procent.

Leczenie chłoniaka z komórek płaszczka

W przypadku MCL strategie terapeutyczne są zależne od stanu zdrowia pacjenta oraz konkretnego typu nowotworu. Udowodniono, że klasyczny chłoniak z komórek płaszczka charakteryzuje się agresywnym przebiegiem klinicznym i gorszym rokowaniem w porównaniu z IMCL. Mimo, że większość osób musi być leczona wkrótce po postawieniu diagnozy, to jednak obserwuje się rosnący odsetek pacjentów we wczesnym stadium choroby, którzy mogą nie wymagać leczenia przez znacznie dłuższy czas.

W celu oceny ryzyka i wsparcia w określaniu strategii terapeutycznej dostępne są narzędzia dokonujące obliczeń prognostycznych na temat przeżycia pacjentów z MCL. Kalkulatory Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) w obliczeniach biorą pod uwagę wiek pacjenta, liczbę białych krwinek oraz poziom dehydrogenazy mleczanowej, traktowany jako marker uszkodzenia komórek. Uwzględnia się również status wydajności pacjenta wg. ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group), który określa zdolność pacjenta do tolerowania terapii w ciężkich chorobach. Jest szczególnie przydatny w przypadku chemioterapii. Dodatkowo w predykcjach można uwzględnić procentowy udział białka Ki67. Zgodnie z wynikami badania walidacyjnego



WYKRES 94. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU CHŁONIAK Z KOMÓREK PŁASZCZA

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov.

narzędzia, przeprowadzonego na kohorcie dwóch zakończonych randomizowanych badań Europejskiej Sieci MCL (ang. *European MCL Network*), czynniki uwzględniane w obliczeniach traktowane są jako niezależne wskaźniki dla przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz czasu do niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *time to treatment failure*).

Wśród możliwych opcji terapeutycznych chłoniaka z komórek płaszczka wyróżnia się:

- Immunochemioterapię, która zwiększa efektywność leczenia w porównaniu do samodzielnie prowadzonej chemioterapii lub immunoterapii;
- Przeciwciała monoklonalne, w tym przede wszystkim rytuksymab;
- Glikokortykosteroidy, w szczególności prednizon i deksametazon, które są również włączone w niektóre schematy immunochemioterapii;
- Terapia celowana:
 - Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona;
 - Inhibitory BCL-2;
 - Inhibitory proteasomu, do których należą bortezomib;
- Immunomodulatory powodujące wzmocnienie układu odpornościowego – w szczególności lenalidomid;
- Radioterapię, wykorzystywaną w przypadkach ograniczonego obszaru zajęcia lub przy nawrotach choroby;
- Przeszczep komórek macierzystych, w tym autologiczny lub allogeniczny;
- Terapia CAR-T wykorzystująca autologiczne transdukowane antygenem komórki CD3+

Wytyczne ESMO jako najwłaściwszą ścieżkę w pierwszej linii leczenia we wczesnych stadiach choroby bez dużych mas guza zalecają skróconą indukcyjną chemioterapię konwencjonalną, a następnie konsolidacyjną radioterapię, podobnie jak w przypadku rozlanego chłoniaka z dużych komórek. Jednak już w przypadku dużej masy guza lub niekorzystnych cech rokowniczych niezależnie od stadium choroby należy zastosować leczenie systemowe, analogiczne do zalecanego dla zaawansowanych stadiów. W zależności od wieku i stanu zdrowia pacjenta przyjmuje się różne strategie terapii pierwszej i kolejnych linii leczenia.

U pacjentów przed 65 r.ż. jako pierwszą linię zaleca się leczenie w formie immunochemioterapii wzmocnioną dawką, a następnie wykonanie autologicznego przeszczepu

komórek macierzystych w połączeniu z rytuksymabem jako leczenie podtrzymujące. W ramach immunochemioterapii wskazuje się strategię lekową R-CHOP, czyli połączenie rytuksymabu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem, albo wysokie dawki cytarabiny. W kolejnych liniach leczenia zaleca się prowadzenie immunochemioterapii opartej na połączeniu rytuksymabu z bendamustyną i cytarabiną (R-BAC) lub rytuksymabu z bendamustyną (BR), albo zastosowanie ukierunkowanego podejścia terapeutycznego. Do dyskusji pozostaje przeszczep allogeniczny komórek macierzystych.

Starsi pacjenci w pierwszej linii leczenia powinni być poddani klasycznej immunochemioterapii z wykorzystaniem schematów R-CHOP, R-BAC, BR lub połączenia rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny i prednizonu z bortezomibem (VR-CAP). Dodatkowo zaleca się samodzielne stosowanie rytuksymabu jako leczenie podtrzymujące i w odróżnieniu od młodszych pacjentów nie uwzględnia się autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. W przypadku nawrotu strategia leczenia jest taka sama niezależnie od wieku, z tą różnicą, że w przypadku pacjentów powyżej 65 r.ż. nie zaleca się przeszczepu, tylko stosowanie rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym lub radioimmunoterapię.

Wytyczne ESMO uwzględniają również strategię leczenia wyniszczonych pacjentów. Poza opieką paliatywną jako pierwszą linię leczenia wskazuje się połączenia:

- Rytuksymab + chlorambucyl;
- Rytuksymab + bendamustyna w zredukowanej dawce;
- Rytuksymab + cyklofosamid, winkrystyna i prednizon (R-CVP).

W przypadku nawrotów zaleca się wykorzystanie schematu BR w zredukowanej dawce lub ukierunkowanego podejścia terapeutycznego.

W każdym przypadku niezależnie od wieku i stanu zdrowia pacjenta, w przypadku dalszych nawrotów zaleca się:

- Terapie celowane wykorzystujące ibrutinib lub lenalidomid;
- Temsirolimus lub bortezomib w połączeniu z chemioterapią;
- W przypadku długotrwałych remisji jako alternatywną strategię można wykorzystać powtórzenie wcześniejszej stosowanego schematu leczenia.

Wytyczne NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) dedykowane dla pacjentów chorujących na chłoniaka z komórek płaszczu zwracają uwagę na możliwość stosowania nowoczesnej terapii CAR-T w przypadku, gdy immunochemioterapia lub terapia celowana nie przyniosły pożądanego skutku. Stanowi to szansę osiągnięcia efektów podobnych jak w przypadku przeszczepu allogenicznego bez ryzyka wystąpienia długotrwałych działań niepożądanych. Istnieje jednak potrzeba badań oceniających długotrwałe działania niepożądane po stosowaniu tego typu leczenia. Wytyczne kliniczne NCCN z 2021 roku podkreślają możliwość stosowania terapii CAR-T tylko w opisanym przypadku, gdy wcześniejsze leczenie obejmowało również terapię inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, ang. *The American Society of Clinical Oncology*) w wytycznych określających nowe kierunki rozwoju w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczu w 2022 roku wskazuje, że w przypadku MCL wysokiego ryzyka wskazane jest wczesne skierowanie do rozważenia zastosowania terapii CAR-T. Podstawą

rekomendacji jest obserwowana podobna skuteczność w przypadku leczenia limfocytami CAR w różnych podgrupach, w tym u pacjentów z wysokim ryzykiem MCL zgodnie z wynikiem międzynarodowego wskaźnika prognostycznego MIPI, morfologią blastoidalną, wysokim wskaźnikiem Ki67 oraz mutacją TP53.

Wytyczne kliniczne z 2020 roku, dotyczące immunoterapii w leczeniu chłoniaka, opracowane przez Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) uwzględniają konkretne rozwiązania przewidziane w terapii MCL, które są zbieżne z ogółem zaleceń ESMO z 2017 roku. W przypadku leczenia pierwszego rzutu pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu opcje terapeutyczne obejmują immunochemioterapię z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych lub samą immunochemioterapię. Standardowa opieka w leczeniu pierwszego rzutu MCL obejmuje wykorzystanie w schemacie immunochemioterapii przeciwciał monoklonalnych anti-CD20. Dodatkowo zaleca się dla pacjentów poddawanych autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych

Pierwsza linia		Druga linia		Kolejne linie
Pacjenci ≤65 r.ż.				
Immunochemioterapia wzmocnioną dawką (R-CHOP; wysokie dawki cytarabiny)	ASCT	Immunochemioterapia (R-BAC; BR)	Przeszczep alogenicznych komórek macierzystych	Terapie celowane wykorzystujące ibrutinib lub lenalidomid
	Rytuksymab podtrzymująco	Ukierunkowane podejście terapeutyczne		
Pacjenci >65 r.ż.				
Klasyczna immunochemioterapia (R-CHOP; R-BAC; BR; VR-CAP).	Rytuksymab podtrzymująco	Immunochemioterapia (R-BAC; BR)	Rytuksymab podtrzymująco	Temsirolimus lub bortezomib w połączeniu z chemioterapią
		Ukierunkowane podejście terapeutyczne	Radioimmunoterapia	
Pacjenci wyniszczeni				
Opieka paliatywna	BR w zredukowanej dawce			W przypadku długotrwałych remisji jako alternatywną strategię można wykorzystać powtórzenie wcześniejszej stosowanego schematu leczenia
Rytuksymab + chlorambucyl				
BR w zredukowanej dawce	Ukierunkowane podejście terapeutyczne			
R-CVP				

RSYUNEK 21. REKOMENDOWANE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNE WE WSKAZANIU CHŁONIAK Z KOMÓREK PŁASZCZA - ESMO 2017

stosowanie rytuksymabu w ramach terapii podtrzymującej. Podobne rozwiązanie przewiduje się w leczeniu pierwszego rzutu w przypadku braku kwalifikacji do przeszczepu, tj. zaleca się terapię opartą o schemat immunochemioterapii z rytuksymabem jako leczenie podtrzymujące. W kolejnych liniach leczenia wytyczne wymieniają następujące technologie lekowe:

- Brexucabtagene autoleucel (terapia CAR-T);
- Inhibitory proteasomu;
- Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, ang. *Bruton's tyrosine kinase*);
- Inhibitory BTK + rytuksymab;
- Lenalidomid + rytuksymab.

W Tabeli 167 zestawiono leki stosowane we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka z zaznaczeniem metodyki badań (w tym rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych w tym wskazaniu. Zestawiono również informacje dotyczące statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTMiT w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

Należy zwrócić uwagę na status substancji leczniczej Brexucabtagene Autoleucel, będącej genetycznie zmodyfikowanymi autologicznymi limfocytami T anty-CD19, które wykorzystuje się w nowoczesnej terapii CAR-T. Komitet ds. Terapii Zaawansowanych EMA (CAT, ang. *Committee for Advanced Therapies*), a także Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi EMA (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) pozytywnie odniosły się do technologii, skutkując warunkowym dopuszczeniem do obrotu. Decyzje zostały podjęte ze względu na przewyższający stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku w przypadku opornego na leczenie MCL bądź jego nawrotu. Warto podkreślić, że lek otrzymał wsparcie w ramach programu PRIORITY MEDICINES (PRIME) EMA, który zapewnia wczesne i wzmocnione wsparcie naukowe oraz regulacyjne dla leków mających szczególny potencjał zapełniania niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej potwierdza, że terapia CAR-T może stanowić skuteczny rodzaj leczenia dla pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, w tym z chorobą wysokiego ryzyka. W celu ustalenia, czy terapia komórkami CAR może przynosić

wyleczenie dla części pacjentów konieczne są jednak dalsze obserwacje. W opracowaniu analitycznym AOTMiT, będącym załącznikiem do Raportu oceny technologii o wysokim poziomie innowacyjności zwrócono uwagę na fakt, że terapia CAR-T może być podawana jedynie w kwalifikowanych ośrodkach przez odpowiednio przeszkolony personel. Zidentyfikowane informacje wskazują obecnie tylko na 4 ośrodki w Polsce, które przeszły certyfikację do stosowania terapii. Z tego względu dostępność do ośrodków w Polsce stanowi podstawowe ograniczenie i wskazuje się, że od tego w głównej mierze zależy liczebność populacji faktycznie korzystającej z tej technologii lekowej.

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka

W przypadku MCL wytyczne dotyczące punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych pokrywają się w głównej mierze z zaleceniami dla ogólnej grupy chłoniaków nieziarniczych. Zarówno wytyczne ASCO, jak i ESMO omawiają punkty końcowe ogółem dla nowotworów hematologicznych. Jako złoty standard wśród punktów końcowych służących określaniu skuteczności leczenia w badaniach onkologicznych, oba towarzystwa uznają przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*). Raportowanie tego wyniku jest jednak dość problematyczne ze względu na konieczność długiego czasu potrzebnego do uzyskania wyników, a także interferencje z innymi terapiami podczas trwania badania.

Zarówno w przypadku wytycznych FDA, jak i EMA, nie odnaleziono zaleceń dotyczących punktów końcowych we wskazaniu MCL bądź chłoniaki ogółem. FDA podaje natomiast wykaz punktów końcowych zalecanych dla poszczególnych programów rozwoju. Spełnia tym samym wymóg opublikowania listy zastępczych punktów końcowych, będących podstawą rejestracji leku lub produktu biologicznego, zarówno w ramach przyspieszonej, jak i tradycyjnej ścieżki zatwierdzania. **Dla wskazania chłoniak z komórek płaszczka jako odpowiednie surogatowe punkty końcowe wskazuje się PFS w tradycyjnej ścieżce rejestracji oraz ORR w procedurze zarówno tradycyjnej jak i przyspieszonej.** Wśród surogatów wskazanych ogólnie dla nowotworów

TABELA 167. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH WE WSKAZANIU CHŁONIAK Z KOMÓREK PŁASZCZA

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
ACALABRUTYNIB (CALQUENCE)	AstraZeneca	-	MCL, po co najmniej jednej wcześniejszej terapii.	Inhibitor BTK	LY-004 (NCT02213926) Badanie fazy 2, open label, jednoramienne	ORR	-	03.2022	-	-	-
ZANUBRUTYNIB (BRUKINSA)	BeiGene Ireland Limited	-	MCL, po co najmniej jednej wcześniejszej terapii.	Inhibitor BTK	BGB-3111-206 (NCT03206970) Badanie fazy 2, open label, jednoramienne	ORR, PFS, TTR, DOR, CR, PR, AE, dyskontynuacje	-	08.2021	-	-	-
AUTOLOGICZNE TRANSDUKOWANE ANTY-CD19 KOMÓRKI CD3+ (EMA) / BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL (FDA) (TECARTUS)*	Kite Pharma EU B.V	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL po dwóch lub więcej liniach leczenia ogólnoustrojowego, w tym inhibitorem BTK		Genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T skierowane przeciw CD19	ZUMA-2 Niekontrolowane, wieloośrodkowe OLCT fazy 2 KTE-X19	ORR, BOR, DOR, PFS, OS	10.2020	07.2020	-	-	-
IBRUTYNIB (IMBRUVICA)	Janssen-Cilag International NV (EMA); Pharmacyclis INC (FDA)	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL.		Inhibitor BTK	PCYC-1104-CA Badanie 2 fazy IBR	ORR, DOR, TTR analizowany jako CR/PR, PFS, OS	06.2014	11.2013	Niezasadne (9.01.2017)	Nie rekomenduje (13.01.2017)	-
TEMSIROLIMUS (TORISEL)	Pfizer Europe MA EEIG (EMA); PF PRISM CV (FDA)	Leczenie nawrotowego i/lub opornego na leczenie MCL.		Inhibitor m-TOR	3066K1-305-WW Wieloośrodkowe OLCT, RCT fazy 3 TEM vs. Wybór badacza	PFS, ORR, OS, TTR, DOR, TTF, TTP	09.2009	-	-	-	-
LENALIDOMID (REVLIMID)*	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (EMA); CELGENE (FDA)	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL.		Lek o działaniu immunosupresyjnym	MAGNIFY Wieloośrodkowe OLCT, RCT fazy 3b LEN+RTX vs. RTX MCL 002 (SPRINT) Wieloośrodkowe OLCT, RCT fazy 2 LEN vs. Wybór badacza	ORR, CR, DOR, DOCR, TTR, jednoroczny PFS PFS, ORR, DOR, TCR (oparty na CR, CRu, PR SD), SD, TTP, TTF, TTFR, TTBR, OS, QoL	01.2016	05.2013	Zasadne (15.07.2019)	Nie rekomenduje (16.07.2019)	B.93
BORTEZOMIB (VELCADE)	Janssen-Cilag International NV	W połączeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka.		Inhibitor proteasomu	LYM-3002 Wieloośrodkowe OLCT, RCT fazy 3 VcR-CAP vs. R-CHOP	PFS, TTP, TTNT, TFI, ORR, CRR, OS, CR, CRu, PR, TTR	12.2014	12.2006	Zasadne (9.06.2014)	Rekomenduje (9.06.2014)	-^^

* - produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu; ^ - produkt leczniczy znajduje się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r.; ^^ refundowany bortezomib innego producenta w ramach katalogu chemioterapii

BTK - kinaza tyrozynowa Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*); MCL - chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*); OLCT - otwarte badanie kliniczne (ang. *open-label clinical trial*), RCT - randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomised clinical trial*);

BOR - najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response*); CR - całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); CRR - wskaźnik odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response rate*); CRu - całkowita odpowiedź niepotwierdzona (ang. *complete response, unconfirmed*); DOCR - czas trwania całkowitej odpowiedzi (ang. *duration of complete response*); DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); ORR - odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. *overall response rate*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); QoL - jakość życia (ang. *quality of life*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); TCR - wskaźnik kontroli guza (ang. *tumour control rate*); TFI - interwał wolny od leczenia (ang. *treatment-free interval*); TTBR - czas do najlepszej odpowiedzi (ang. *time to best response*); TTF - czas do niepowodzenia terapii (ang. *time to treatment failure*); TTNT - czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*); TTFR - czas do pierwszej odpowiedzi (ang. *time to first response*); TTP - czas do progresji (ang. *time to progression*); TTR - czas do osiągnięcia odpowiedzi (ang. *time to response*);

BR - bendamustyna i rytuksymab; BTZ - bortezomib; DEX - deksametazon; IBR - ibrutinib; KTE-X19 - Tecartus; LEN - lenalidomid; MEL - melfalan; OBZ - obinutuzumab; PRD - prednizolon; R-CHOP - połączenie rytuksymabu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem; RTX - rytuksymab; TEM - temsirolimus; Vcr-CAP - połączenie rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny i prednizonu z bortezomibem

hematologicznych wymienione są również: poziom asparaginazy w surowicy (ang. *serum asparaginase*), główna odpowiedź hematologiczna (ang. *major hematologic response*), trwała całkowita remisja (ang. *durable complete remission rate*), główna odpowiedź hematologiczna i odpowiedź cytogenna (ang. *major hematologic response and cytogenic response*), minimalny odsetek odpowiedzi na chorobę resztkową (MRD, ang. *minimal residual disease response rate*), trwała główna odpowiedź molekularna (ang. *durable major molecular response*), przeżycie bez zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*), a także trwały całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *durable complete response rate*).

Analiza retrospektywna dotycząca istotnych punktów końcowych dla terapii zatwierdzonych do leczenia nowotworów hematologicznych w latach 2002-2015 uwzględniła 3 surogaty - TTP, PFS oraz RR. Pierwszorzędownym punktem końcowym we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka był odsetek odpowiedzi (RR, ang. *response rate*). Na tej podstawie oparto wówczas 3 zatwierdzenia dopuszczenia do obrotu w MCL.

Na podstawie 108 badań klinicznych II i III fazy, gromadzących populację 10036 pacjentów przeprowadzono w 2017 roku metaanalizę mającą na celu określenie korelacji pomiędzy wczesnymi i późnymi punktami końcowymi skuteczności. (Zhu 2017) Dane podlegające analizie zgromadzono na podstawie opublikowanych wyników ukończonych badań klinicznych w latach 1993-2013. W analizie uwzględniono badania dotyczące chłoniaka z dużych limfocytów B (DLBCL), chłoniaka grudkowego (FL) oraz chłoniaka z komórek płaszczka (MCL). Analiza korelacji między punktami końcowymi w nowo zdiagnozowanym MCL wykazała umiarkowaną zbieżność 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) z 2-letnim przeżyciem

całkowitym. Współczynnik korelacji Pearsona (R2) wyniósł 0,69 (95% przedział ufności na poziomie 0,40-0,91). Dodatkowo wykazano korelację 6-miesięcznego PFS na poziomie R2 równym 0,71 (95% CI w granicach 0,63-0,92) z medianą PFS. Natomiast w przypadku całkowitej odpowiedzi (CR, ang. *complete response*) wykazano korelację z medianą PFS na poziomie R2 wynoszącym 0,39. W tym przypadku nie oceniano przedziału ufności. Szczegóły analizy przedstawiono w poniższej tabeli:

TABELA 168. ANALIZA KORELACJI MIĘDZY POSZCZEGÓLNYMI PUNKTAMI KOŃCOWYMI U PACJENTÓW Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM MCL

Typ rejestracji FDA	Nowo zdiagnozowany MCL; R2 (95% CI)	
	6-miesięczny PFS	CR
3-letni PFS	NE	NE
2-letni OS	0,69 (0,40 - 0,91)	NE
3-letni OS	NE	NE
5-letni OS	NE	NE
Mediana OS	NE	NE
Mediana PFS	0,71 (0,63 - 0,92)	0,39

Dla wartości R2<0,5, 95% CI nie były raportowane
CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NE - nie można ocenić ze względu na ograniczoną liczbę (≤10) sparowanych danych w analizie korelacji

Ocena regresji liniowej wykazała, że 10% wzrost 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji przyniesie 6,7% +/-1% wzrost 2-letniego przeżycia całkowitego. **Na podstawie otrzymanych wyników wyciągnięto wnioski potwierdzające, że sześciomiesięczny PFS jest potencjalnym zastępczym punktem końcowym dla 2-letniego OS w nowo zdiagnozowanych przypadkach MCL.** Stanowi to dowód słuszności raportowania przeżycia wolnego od progresji jako punktu końcowego w badaniach klinicznych. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenie badania, jakim była granica odcięcia gromadzonych dowodów do 2013 roku. Ze względu na takie ramy czasowe i jednocześnie nieustanny postęp w efektywności leczenia MCL, można podejrzewać prawdopodobnie niższą skuteczność wskazaną w publikacji niż obecnie osiągnane wyniki.

Również w 2017 roku ukazały się wyniki publikacji sygnowanej Europejską Siecią MCL (*European Mantle Cell Lymphoma Network*) (Ferrero 2017), w której rozważano znaczenie MRD w personalizowanym leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka. Według autorów MRD można wykorzystać jako zastępczy punkt końcowy dla przeżycia bez progresji choroby (PFS) porównując skuteczność różnych terapii w randomizowanych badaniach, dzięki czemu można przyspieszyć rozwój i ostatecznie zatwierdzanie nowych leków. MRD może również dostarczać wczesnych informacji zwrotnych na temat skuteczności różnych schematów indukcyjnych, a za pomocą kinetyki MRD można precyzyjnie śledzić dynamikę i stabilność kurczenia się guza po leczeniu. Niemniej jednak występują ograniczenia, które istotnie utrudniają szersze zastosowanie analizy MRD w rutynie klinicznej. Jako dwa najważniejsze wymienia się kwestie standaryzacji oraz potrzebę opracowania starterów specyficznych dla pacjenta. Należy zwrócić uwagę, że od czasu publikacji w 2017 roku następuje stały wzrost odsetka badań klinicznych raportujących MRD, co może sugerować, iż wskazywany przez Autorów potencjał MRD znajduje swoje odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce.

Najnowsze dowody naukowe pochodzące z 2022 roku (Pu 2022), skupione na wskazaniu kierunku rozwoju terapii MCL biorą pod uwagę punkty końcowe wykorzystywane w badaniach klinicznych będących podstawą dopuszczenia konkretnych technologii lekowych do obrotu przez FDA. Autorzy skupili się na omówieniu ostatnio zarejestrowanych leków na terenie USA – lenalidomidu, bortezomibu oraz inhibitorów kinazy Burtona (ibrutinibu, akalabrutynibu i zanubrutynibu) – oraz innych terapii zalecanych w MCL, w tym inhibitorów mTOR i PI3K oraz terapii CAR-T. Poza przeżyciem całkowitym, badania kliniczne w znacznej mierze skupiają się na określeniu ORR, mediany PFS oraz CR. Należy podkreślić, że wymienione surogaty stanowiły najczęściej podstawowe wyznaczniki pomiarów. Autorzy wskazują 24 trwające badania kliniczne, które wykorzystują substancje lecznicze dające obiecujące wyniki oraz stanowiące innowacyjne podejście terapeutyczne. **W przypadku zdecydowanej większości leków podstawą rejestracji są dane wykorzystujące zastępcze punkty końcowe.** Dodatkowo wskazuje się, że określenie minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*) jest wykorzystywane jako prognoza wyników leczenia, wykorzystując zależność, że dodatni

wynik MRD jest wysoce predykcyjny dla krótszego OS.

W 2021 roku opublikowano metaanalizę Zhou 2021 dotyczącą minimalnej choroby resztkowej i wyników przeżycia u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. Włączono ostatecznie 10 badań, spośród których wszystkie raportowały związek MRD z PFS, a w 6 zgłaszano OS związane z MRD. W celu oceny wpływu minimalnej choroby resztkowej po indukcji na PFS, przeanalizowano dane z 9 badań obejmujących łącznie 607 pacjentów, natomiast dane dotyczące OS uzyskano z udziałem 6 badań obejmujących 326 pacjentów. W 4 badaniach monitorowano wpływ MRD po konsolidacji na PFS, natomiast jedynie w 2 badaniach oceniano wpływ na OS. Wyniki przedstawiono w Tabeli 169.

Wyniki całkowite wskazują, że dodatni wynik MRD po leczeniu indukcyjnym i konsolidacyjnym związany jest z gorszym PFS i OS. Należy jednak zwrócić uwagę na istotność statystyczną wyników z poszczególnych badań, a przede wszystkim na przedziały ufności wartości HR wskazujące na brak istotności statystycznej w zdecydowanej większości badań gromadzących dane po leczeniu indukcyjnym. Natomiast w przypadku danych po leczeniu konsolidacyjnym wykazano dodatkowo istotność statystyczną we wszystkich badaniach. Łączny 5-letni PFS dla pacjentów MRD-dodatnich i pacjentów MRD-ujemnych wyniósł 42,8% (95%CI: 31,8%-57,6%) i 68,9% (95%CI: 61,4%-77,3%). Z kolei łączne 5-letnie OS dla pacjentów MRD-dodatnich i pacjentów MRD-ujemnych wyniosło 63,6% (95%CI: 54,8%-73,8%) i 82,3% (95%CI: 76,1%-88,9%).

Abstrakt Freitas 2022, rozpatruje możliwość wykorzystania oceny progresji choroby w określonym przedziale czasu (ang. POD, *progression of disease within*), jako parametru wspomagającego prognozowanie wyników w zakresie OS. Autorzy uwzględnili przedział 12 (POD12) i 24- miesięczny (POD24) jako prognostyka. W celu przeprowadzenia oceny dokonano analizy wyników zdrowotnych 118 pacjentów, leczonych a latach 2010-2020.

Wśród analizowanej grupy pacjentów, OS po 2 i 5 latach wyniosło odpowiednio 81% i 56,6%. Progresja choroby odnotowana została odpowiednio (POD12 i POD24) u 39 (33,1%) i 56 (47,5%) pacjentów. Pacjenci z POD12 mieli 2-letnie OS wynoszące 44,5% i 5-letnie OS wynoszące 18,4% w porównaniu z 98,7% i 75% dla pacjentów bez wczesnego

POD12. Jeśli chodzi o POD24, 5-letnie OS wynoszące odpowiednio 20,9% w porównaniu do 84,4%, odpowiednio dla pacjentów bez wczesnego POD24. Krzywa Kaplana-Meiera wykazała gorsze OS dla pacjentów z wczesnym POD w porównaniu z tymi, którzy nie nawracali w ciągu 12 miesięcy i/lub 24 miesięcy (P<0,001). Podsumowując, wystąpienie POD12 lub POD24 wiąże się z niekorzystnymi wynikami w zakresie OS.

TABELA 168. ANALIZA KORELACJI MIĘDZY POSZCZEGÓLNYMI PUNKTAMI KOŃCOWYMI U PACJENTÓW Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM MCL

Włączone badanie	Leczenie indukcyjne				Leczenie konsolidacyjne			
	PFS		OS		PFS		OS	
	HR (95% CI)	Waga (%)	HR (95% CI)	Waga (%)	HR (95% CI)	Waga (%)	HR (95% CI)	Waga (%)
Howard 2002	0,96 (0,54-1,73)	4,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Pott 2006	NE	NE	NE	NE	4,48 (1,33-15,05)	2,8	2,93 (1,19-7,19)	7,9
Pott 2010	1,32 (0,61-2,87)	2,5	NE	NE	1,60 (1,12-2,29)	21,2	NE	NE
Gimenez 2012	1,40 (0,70-2,78)	3,2	1,03 (0,37-2,93)	5,0	NE	NE	NE	NE
Liu 2012	1,76 (1,07-2,90)	6,2%	0,88 (0,35-2,21)	6,4	NE	NE	NE	NE
Hermine 2016	1,54 (1,29-1,83)	48,6	NE	NE	1,65 (1,38-1,97)	41,8	NE	NE
Kolstad 2017	1,28 (0,96-1,72)	17,7	1,26 (0,88-1,79)	43,5	2,12 (1,68-2,67)	34,3	2,34 (1,80-3,04)	92,1
Klener 2018	1,14 (0,78-1,68)	10,3	1,15 (0,70-1,90)	21,7	NE	NE	NE	NE
Gressin 2019	1,74 (0,75-4,06)	2,1	1,68 (0,82-3,42)	10,7	NE	NE	NE	NE
Kaplan 2020	1,93 (1,11-3,36)	4,9	1,93 (1,00-3,72)	12,6	NE	NE	NE	NE
Całkowite	1,44 (1,11-3,36)	100	1,30(1,03-1,64)	100	1,84 (1,49-2,26)	100	2,38(1,85-3,06)	100

HR – współczynnik ryzyka, ang. *hazard ratio*; NE – nie oznaczano; PFS – przeżycie wolne od progresji, ang. *progression-free survival*; OS – przeżycie całkowite, ang. *overall survival*

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) stanowi od 2% do 10% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarnicznych. Jest rozpoznawany średnio u 1 na 200 000 osób i najczęściej dotyka pacjentów w wieku 60-70 lat.
2. Choroba ma zazwyczaj agresywny przebieg. Występuje w 4 typach charakteryzujących się odmiennymi właściwościami morfologicznymi. Podtypem o mniejszej złośliwości jest białaczkowy chłoniak niewęzłowy z komórek płaszczka (IMCL).
Odnaleziono 449 badań klinicznych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka. Na przestrzeni lat liczba badań klinicznych wykazywała fluktuacje, wahając się w zakresie 28-49 badań rocznie. W minionym roku przeprowadzono najwięcej badań klinicznych w analizowanym czasie. Badania kliniczne II fazy stanowiły ponad połowę (prawie 54%) wszystkich, a badania kliniczne III fazy stanowiły jedynie niecałe 5%. (clinicaltrials.gov)
3. Najczęściej raportowanymi zastępczymi punktami końcowymi w zidentyfikowanych badaniach są PFS (56%) i CR (49%), natomiast wśród badań nieuwzględniających przeżycia całkowitego najczęściej raportowanym punktem końcowym był ORR (niecałe 20% wszystkich badań). (clinicaltrials.gov)
4. W pojedynczych badaniach klinicznych (<1% wszystkich badań klinicznych we wskazaniu MCL) raportowano DOCR (0,9% - 4 badania), TTFR (0,6 – 3 badania) oraz TTBR (0,5% - 2 badania). Wymienione punkty końcowe pojawiły się jednak w badaniach klinicznych kluczowych z punktu widzenia dopuszczenia do obrotu. (clinicaltrials.gov)
5. Zdecydowana większość badań klinicznych uwzględniła w swoim przebiegu raportowanie przeżycia całkowitego. Badania nieraportujące OS uwzględniały przede wszystkim takie surogaty jak ORR (ok. 41%), SD (ok. 39%), PR (ok. 39%) oraz CR (ok. 36%). (clinicaltrials.gov)
6. Jakość życia (QoL) jest rzadko raportowanym punktem końcowym w badaniach klinicznych we wskazaniu MCL. W analizowanych ramach czasowych wskaźnik został uwzględniony tylko w nieco ponad 6% badań klinicznych. W minionym roku stanowił jednak aż 20% wszystkich badań klinicznych, co może sugerować wzrost znaczenia tego punktu końcowego. (clinicaltrials.gov)
7. Strategie terapeutyczne MCL zależą od dokładnego typu nowotworu, obecności nawrotów, wieku oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Podstawowe leczenie opiera się w głównej mierze na immunochemioterapii. Wśród technologii lekowych dostępnych na rynku występują 4 wskazane bezpośrednio do leczenia MCL, w tym jedna opiera się o terapię CAR-T i znajduje się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności AOTMiT. Leki nie są jednak refundowane w Polsce w ramach programu lekowego w tym wskazaniu. (ESMO, FDA, EMA, AOTMiT, MZ)
8. Dostęp do rekomendacji na temat surogatowych punktów końcowych w badaniach klinicznych nad chłoniakiem z komórek płaszczka jest dość mocno ograniczony. Rekomendacje dotyczą przede wszystkim ogólnej grupy nowotworów hematologicznych lub chłoniaków nieziarnicznych. FDA wskazuje PFS i ORR jako punkty końcowe w ramach standardowej procedury rejestracji. W przyspieszonej procedurze rejestracji we wskazaniu MCL jako punkt końcowy jest wskazany ORR. (FDA)
9. Obecnie podstawą rejestracji leków wskazanych w terapii MCL są w głównej mierze zastępcze punkty końcowe. (Pu 2022)
10. 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wykazuje umiarkowaną korelację z 2-letnim przeżyciem całkowitym i może stanowić zastępczy punkt końcowy dla 2-letniego OS w nowo zdiagnozowanych przypadkach MCL. (Zhu 2017)
11. Wyniki metaanalizy wskazują, że dodatni wynik minimalnej choroby resztkowej po leczeniu indukcyjnym i konsolidacyjnym związany jest z gorszym PFS i OS. (Zhou 2021)
12. Abstrakt Freitas 2022 wskazuje, że wystąpienie progresji choroby w ciągu 12/24 miesięcy wiąże się z niekorzystnymi prognozami i gorszymi wynikami w zakresie OS.
13. Mimo rosnącego znaczenia zastępczych punktów końcowych w badaniach klinicznych oraz procedurach rejestracyjnych w przypadku MCL, w dalszym ciągu niewiele jest badań o najwyższej wiarygodności dowodów naukowych (przeglądów systematycznych, metaanaliz) uwzględniających ocenę surogatowych punktów i jednocześnie uwzględniających nowe terapie, w szczególności CAR-T.

1. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów, online: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/>
2. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów, online http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok
3. Liberti L., Observations on Three Endpoint Properties and Their Relationship to Regulatory Outcomes of European Oncology Marketing Applications, *The Oncologist* 2015; 20:683–691.
4. Biomarkers Definitions Working Group, Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework, *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar; 69 (3):89-95.
5. EUnetHTA, Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: Clinical Endpoints, February 2013, online: <http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Clinical%20endpoints.pdf>
6. Fleming TR, Surrogate Endpoints And FDA's Accelerated Approval Process. *Health Affairs*, 24, no. 1 (2005):67-78.
7. Velozza, L., Ribera-Cortada, I., & Campo, E.: Mantle cell lymphoma pathology update in the 2016 WHO classification. 2019. *Annals Of Lymphoma*, 3. <https://aol.amegroups.com/article/view/5078> [dostęp 15.06.2022]
8. Cohen JB, Zain JM, Kahl BS: Current Approaches to Mantle Cell Lymphoma: Diagnosis, Prognosis, and Therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017; 37: 512-525
9. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-mantle-cell-lymphoma/print> [dostęp 15.06.2022]
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536985/> [dostęp 15.06.2022]
11. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1804127841> [dostęp 15.06.2022]
12. Buske C. et al.; ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2018; 29(3): 544-562
13. Dreyling M. et al.: ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_4): iv62-iv71
14. <https://seer.cancer.gov/seertools/hemelymph/51f6cf57e3e27c3994bd5357/> [dostęp 15.06.2022]
15. Gallo M. et al.: Leukemic non-nodal mantle cell lymphomas have a distinct phenotype and are associated with deletion of PARP1 and 13q14. *Virchows Arch*. 2016; 469(6):697-706
16. Clot G, Jares P, Giné E, et al.: A gene signature that distinguishes conventional and leukemic nonnodal mantle cell lymphoma helps predict outcome. *Blood* 2018; 132 (4): 413-422
17. Hoster E. et al.: Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2014; 32(13):1338-46
18. NCCN Guidelines for Patients: Mantle Cell Lymphoma, 2021 <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/Mantle-patient-guideline.pdf> [dostęp 17.06.2022]
19. Neelapu SS, Adkins S, Ansell SM, et al.: Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020; 8: e001235
20. Cherny NI et al.: Comparative Assessment of Clinical Benefit Using the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1 and the ASCO Value Framework Net Health Benefit Score. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;37(4):336-349.
21. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure> [dostęp 23.06.2022]
22. Smith BD, DeZern AE, Bastian AW, Durie BGM. Meaningful endpoints for therapies approved for hematologic malignancies. *Cancer*. 2017; 123(10): 1689-1694
23. Zhu R, Lu D, Chu YW, Chai A, Green M, Zhang N, Jin JY. Assessment of Correlation Between Early and Late Efficacy Endpoints to Identify Potential Surrogacy Relationships in Non-Hodgkin Lymphoma: a Literature-Based Meta-analysis of 108 Phase II and Phase III Studies. *AAPS J*. 2017 May;19(3):669-681
24. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Tecartus_24_2022_BIP.pdf [dostęp 26.07.2022]
25. ASCO: New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022. https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_349509 [dostęp 26.07.2022]
26. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-car-t-cell-medicine-mantle-cell-lymphoma> [dostęp 25.07.2022]
27. Ferrero S, Dreyling M; European Mantle Cell Lymphoma Network. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: are we ready for a personalized treatment approach? *Haematologica*. 2017 Jul;102(7):1133-1136
28. Pu JJ, Savani M, Huang N, Epner EM. Mantle cell lymphoma management trends and novel agents: where are we going? *Ther Adv Hematol*. 2022 Feb 26; 13:20406207221080743.
29. Zhou Y, Chen H, Tao Y, Zhong Q, Shi Y. Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients with Mantle Cell Lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2021 Jan 1;12(2):553-561.
30. Freitas J., et al., PB2077: POD12 AND POD24 – a new surrogate marker in mantle cell lymphoma treatment?, *Hemasfera*. 2022 czerwiec; 6 (Suppl): 1948-1949.



*KOMENTARZE
EKSPERTÓW
KLINICZNYCH*

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) należy do najbardziej agresywnych nowotworów, które w ciągu kilku-kilkunastu tygodni mogą doprowadzić do śmierci. Z drugiej strony, jest to jeden z najbardziej wrażliwych na chemioterapię nowotworów. Szansa uzyskania całkowitej remisji (CR) po leczeniu indukującym, w skład którego wchodzi polichemioterapia, przekracza 90%. Przyczyną braku CR może być pierwotna oporność bądź wczesny zgon wskutek powikłań leczenia. Zdarzenia te są jednak bardzo rzadkie. Jakkolwiek odsetek CR stanowi konwencjonalny punkt końcowy badań klinicznych, w przypadku OBL jego wykorzystanie jest bardzo ograniczone. Wykazanie różnic w tym zakresie wymaga bowiem włączenia do badań klinicznych bardzo dużej liczby chorych. W wielu analizach wykazano, że najsilniejszym czynnikiem prognostycznym dla szansy utrzymania CR i, co za tym idzie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od choroby, rozumianej jako wznowa hematologiczna (RFS) oraz całkowitego przeżycia (OS) jest odpowiedź na poziomie „minimalnej choroby resztkowej (MRD)”. O ile CR jest definiowana jako brak komórek białaczkowych we krwi i ich odsetek w szpiku nieprzekraczający 5%, w przypadku badania MRD technikami cytometrii przepływowej lub metodami molekularnymi istnieje możliwość oceny odpowiedzi z czułością przekraczającą odpowiednio 0,01% i 0,001% w szpiku. Odpowiedź na poziomie MRD jest coraz częściej używana w badaniach klinicznych jako punkt końcowy. Oczekiwany poziom MRD po indukcji to $<0,1\%$, a na dalszych etapach leczenia oczekuje się, że MRD będzie niewykrywalne. Niespełnienie powyższych warunków jest powszechnie akceptowanym czynnikiem ryzyka nawrotu, stanowiąc wskazanie do wykonania transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. Transplantacja może być poprzedzona leczeniem „pomostowym”, którym zgodnie z rejestracją jest terapia blinatumomabem, w przypadku gdy poziom MRD wynosi $>0,1\%$.

DFS, przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i OS stanowią tzw. „twarde” punkty końcowe. EFS obejmuje zdarzenia takie jak pierwotna oporność, wznowa lub zgon w CR. W przypadku DFS jest to wznowa lub zgon w CR. Do niedawna wznowy były główną przyczyną niepowodzeń leczenia. Rokowanie chorych ze wznową było jednoznacznie niekorzystne z szansą długoletniego OS rzędu 10-15%. W ciągu ostatniej dekady, dzięki wprowadzeniu nowych form immunoterapii, takich jak przeciwciała bispecyficzne, immunotoksyny i CAR T-cells, istnieje możliwość wyleczenia znaczącego odsetka chorych na ALL, u których tradycyjna chemioterapia okazała się nieskuteczna. EFS i DFS nie są współcześnie dobrymi surogatami przeżycia. Uwzględniając powyższe, w odniesieniu do wczesnej skuteczności leczenia optymalnym punktem końcowym wydaje się odpowiedź na poziomie MRD, a w przypadku długotrwałych efektów – OS. EFS i DFS, jakkolwiek wciąż przydatne klinicznie, mają współcześnie nieco mniejsze znaczenie. Zostało to właściwie opisane w dokumencie „Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych”.

Aktualny raport dotyczący znaczenia doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych w onkologii i hematologii koncentruje się na przewlekłej białaczce limfocytowej. Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęstszą białaczką w Polsce. Klinicznie można powiedzieć, że jest nietypową chorobą nowotworową, bo w większości przypadków chory nie wymaga leczenia we wczesnej fazie choroby i poddawany jest wyłącznie obserwacji. Dotyczy to w przybliżeniu 70% osób w chwili rozpoznania. Jeśli choroba postępuje, a chory spełni odpowiednie kryteria, to kolejnym etapem opieki nad pacjentem jest dobór optymalnego schematu terapeutycznego. Zastosowana terapia powinna być indywidualnie dobrana dla każdego. Aktualnie w wyborze najbardziej odpowiedniego schematu leczenia znaczenie mają genetyczne czynniki rokownicze takie jak obecność delecji 17p i/lub mutacji TP53 oraz stan mutacji części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV) jak również czynniki kliniczne: wiek chorego, jego ogólny stan zdrowia, obecność chorób współistniejących.

Analiza całkowitego przeżycia - OS pozostaje złotym standardem w badaniach onkologicznych, ale nie wyklucza to w pewnych sytuacjach stosowania czasu wolnego od progresji - PFS, odsetka odpowiedzi obiektywnych ORR i innych punktów końcowych. W przypadku nowotworów hematologicznych, które często charakteryzują nawrotowym przebiegiem wydłużenie OS jest konsekwencją wielu kolejnych linii leczenia, tak więc stosowanie OS jako jedyne punktu końcowego, poza znacznym opóźnieniem wprowadzania nowych, skutecznych terapii, jest obarczone znacznym błędem. Dlatego FDA i EMEA opierają swoje decyzje regulacyjne na podstawie PFS, ORR oraz innych nowoczesnych miarach skuteczności interwencji jako klinicznych punktów końcowych. W ostatnim czasie osiągnięcie eradykacji choroby resztkowej (uMRD), która koreluje z PFS i OS jest coraz częściej stosowanym punktem końcowym badań klinicznych w nowotworach hematologicznych. W PBL wybór MRD jako punktu końcowego nie wydawał się oczywisty, skoro mimo rozpoznanej choroby w większości chorych nie wymagają leczenia.

Jednak po kwalifikacji do terapii, wraz z rozwojem leków o dużym potencjale eradykacji MRD, jego znaczenie rokownicze zostało potwierdzone i obecnie jest coraz częściej włączany do analizy skuteczności nowych schematów leczenia w badaniach klinicznych. Jak wskazano w Raporcie ocena OS prowadzona była w 39,42% wszystkich badań klinicznych, a ponad 77% badań III fazy raportowało OS. Najczęściej raportowanym punktem końcowym był PFS (podczas analizowanego okresu średnio w 45,5% badań), z nieco mniejszą częstotliwością raportowano punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie ORR i CR (odpowiednio średnio w 37,9% i 43,6% badań). Autorzy Raportu wskazują na zwiększenie odsetka badań klinicznych uwzględniających ocenę MRD od 2013 roku. Warto przy tym zaznaczyć, że w 2015, 2018, 2019 i 2020 odsetek badań raportujących MDR przekroczył 22%. Obserwuje się również wzrost liczby badań analizujących MRD, przy jednoczesnym braku raportowania OS. Eradykacja MRD po zakończeniu leczenia jest silnym czynnikiem predykcyjnym dla PFS oraz OS, niezależnie od typu i linii leczenia oraz czynników ryzyka del(17p), mutacji TP53 oraz niezmutowanego statusu genów IGHV i coraz częściej na podstawie jej wyników będą dokonywane decyzje rejestracyjne oraz terapeutyczne.

- OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*);

W ostatnich latach rokowanie chorych z MCL uległo znacznej poprawie. Przełomem stało się wprowadzenie inhibitorów kinazy Brutona (iBTK) jako standardu leczenia wznowy / oporności. U chorych po leczeniu BTKi, zaproponowano stosowanie terapii CAR-T, a badaniach klinicznych testuje się przeciwciała bispecyficzne i schematy skojarzone BTKi i inhibitorów bcl-2. MCL staje się powoli chłoniakiem „indolentnym”, o małej dynamice klinicznej, gdzie kolejne wznowy procesu mogą być skutecznie leczone.

Wszystko to czyni nieprzydatnym analizę OS jako punktu końcowego badań klinicznych, zwłaszcza w kontekście oceny nowych technologii medycznych. Wobec wydłużenia przeżycia całkowitego jego ocena stała się także niemożliwa do wiarygodnego porównania z chorymi leczonymi jeszcze 5 lat temu.

Najszybszym sposobem oceny nowej technologii medycznej wydaje się być ocena odpowiedzi na leczenie.

- ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi, ang. *objective response rate*);
- BOR (najlepsza odpowiedź całkowita, ang. *best overall response*);
- TTR (czas do osiągnięcia odpowiedzi, ang. *time to response*);
- CR (odpowiedź całkowita, ang. *complete response*);
- PR (odpowiedź częściowa, ang. *partial response*);
- SD (choroba stabilna, ang. *stable disease*);
- CRR (wskaźnik odpowiedzi całkowitej, ang. *complete response rate*);
- TTBR (czas do najlepszej odpowiedzi, ang. *time to best response*);
- MRD (minimalna choroba resztkowa, ang. *minimal residual disease*);

W MCL odpowiedź na leczenie, zgodnie ze powszechnie przyjętym kryteriami, całkowitą regresję zmian traktujemy jako odpowiedź węzłową w chłoniakach PET awidnych. Niemniej z doświadczenia wiemy, że całkowita CR nie oznacza wyleczenia choroby. Lepszy wgląd w skuteczność terapii ma ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD) ocenianej w szpiku przy pomocy metod z zastosowaniem cztero- i więcej kolorowej cytometrii przepływową lub (lepiej) metody PCR czy nawet NGS (*next generation sequencing*).

Jednak i w tym przypadku uzyskanie statusu MRD- nie można uznać za wskazanie do zakończenia leczenia. W analizie chorych MRD- przed konsolidującą wysokodawkowaną chemioterapią, nadal wykazano istotne różnice w analizie PFS (*Progression Free Survival*), w zależności od leczenia podtrzymującego z Rituximabem po ASCT.

Pośrednio o sile działania leku może świadczyć również TTR i TTBR. Jednak rola tych punktów końcowych, a w szczególności ich korelacja z OS nie została udowodniona. Mogą one mieć znaczenie w razie porównywania leków działających podobnie, np. I i II generacji iBTK.

Na koniec – kwestia jedna kwestia, którą najlepiej uwidacznia „waterfall plot”. Dla chorych, opornych na wcześniejsze linie leczenia, znaczenie ma każda odpowiedź, a nie tylko ta, którą uważamy za odpowiedź całkowitą czy częściową. Szczególnie ma to znaczenie w przypadku leków, które możemy podawać w sposób ciągły, bez ograniczeń czasowych. Uzyskanie SD w reakcji na schemat chemioterapii (gdymy możemy bezpiecznie podać jedynie 3-6 cykli) jest mniej dla chorego korzystne, niż stabilizacja choroby na leku, który możemy podawać w sposób ciągły, przez parę lat.

Dobrym kompromisem i prawdopodobnie najlepszym sposobem oceny skuteczności leczenia jest więc analiza czasu do progresji i ich pochodne.

- PFS (przeżycie wolne od progresji, ang. *progression-free survival*);
- DOR (czas trwania odpowiedzi, ang. *duration of response*);
- TTF (czas do niepowodzenia terapii, ang. *time to treatment failure*);
- TTP (czas do progresji, ang. *time to progression*);
- DOCR (czas trwania całkowitej odpowiedzi, ang. *duration of complete response*);
- TTNT (czas do następnego leczenia, ang. *time to next treatment*);
- EFS (przeżycie wolne od zdarzenia, ang. *event free survival*).

Zwyczajowo, częściej używa się PFS niż EFS. Według definicji przyjętej przez National Cancer Institute (NCI) PFS obejmuje czas w trakcie leczenia oraz po terapii, w którym pacjent żyje, nie doświadczając objawów progresji choroby. Przy analizie EFS bierzemy dodatkowo pod uwagę predefiniowane zdarzenia, np. wyniki badań laboratoryjnych czy efekty działań niepożądanych lub związanych z chorobami towarzyszącymi. U starszych osób – a o takich mówimy, biorąc pod uwagę chorych z MCL – PFS wydaje się właściwsza. Jeszcze istotniejszy z klinicznego punktu widzenia jest - rzadziej stosowany - TTNT.

- QoL (jakość życia, ang. *quality of life*);

QoL jest elementem coraz większej liczby badań klinicznych. Przy braku powtarzalnych obiektywnych metod oceny, konieczności oparcia jej o subiektywne wrażenia Pacjenta metodologia odgrywa tu największą rolę. Niestety zabrnęliśmy tu w ślepy zaułek. Dobry kwestionariusz oceny QoL jest ze swej natury długi, przez co trudno mieć pewność, że Pacjenci wypełniają go z należytą uwagą. Co więcej, zwraca się absurdalnie dużo uwagi na niektóre kwestie proceduralne, pomijając o wiele ważniejsze. Kwestionariusze mają być np. wypełniane jako pierwsza procedura wizyty, czyli w czasie, w którym Pacjent się zwykle śpieszy, bo chce mieć szybko pobraną krew do badań. Kwestionariusze mają być uzupełniane bez pomocy osób trzecich, a w ogóle nie bierze się pod uwagę np. umiejętności obsługi tabletu przez starsze osoby.

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak
Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut
Badawczy w Krakowie

W ostatnim czasie w leczeniu hematologicznym obserwujemy istotne zmiany dotyczące wprowadzania nowych terapeutów. W leczeniu wielu nowotworów hematologicznych nastąpiło stopniowe zastępowanie stosowania chemioterapii terapiami immunologicznymi lub celowanymi. Terapie, które możemy wspólnie określić jako tzw.: „immunologiczne” to nie tylko przeciwciała monoklonalne – obecnie coraz częściej modyfikowane genetycznie celem zwiększenia efektu immunologicznego (obinutuzumab), ale przede wszystkim przeciwciała dwuswoiste (blinatumomab), sprzężone z toksyną (inotuzomab i brentuksymab) lub modyfikowane limfocyty T (CART- chimeric antygen receptor T cells: aksykabtagen cyloleucel i tisagenlecleucel). Rozwój terapii celowanych umożliwia stosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów przekazywania sygnałów, które najczęściej są lekami doustnymi stosowanymi ambulatoryjnie poza rytmem cykli chemioterapii. Nowej generacji leki immunomodulujące takie jak lenalidomid i pomalidomid stosowane głównie w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy są dawkowane w sposób ciągły, tj. do progresji choroby. Podobnie nowe inhibitory kinazy BCR/ABL (nilotinib, dasatynib, bosutinib i ponatynib) stosowane w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową stosujemy w sposób ciągły wykorzystując ilościową ocenę transkryptu BCR/ABL do monitorowania skuteczności leczenia. Nowością w tej grupie chorych jest możliwość przerywania leczenia jednym z inhibitorów 2giej generacji – nilotinibem w przypadkach głębokich i trwających długo remisji molekularnych z zachowaniem rygoru częstych badań transkryptu BCR/ABL, aby w przypadku narastania BCR/ABL w przerwie leczenia móc wrócić do wcześniej stosowanej terapii (dotyczy to ok. 50% chorych – druga część nie będzie wymagała leczenia przez dłuższy czas, a część z nich najprawdopodobniej nigdy). W przewlekłej białaczce limfocytowej i niektórych rodzajach chłoniaków stosowane są inhibitory kinazy Brutona (ibrutinib, akalabrutynib, zanubrutynib), inhibitory kinazy 3 fosfotydyloinozytolu (idelalizyby, kopanlizyby, duwelizyby) lub antagoniści BCL-2 (wenetoklaks). W przypadku tych leków terapia trwa do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Nowością dla tych grup leków jest stosowanie ograniczone w czasie w przypadku połączenia wenetoklaksu z przeciwciałami anti-CD20 (rytuksymabem lub obinutuzumabem).

Stosowane nowe technologie mają bardzo dużą skuteczność, stąd zupełnie inny profil toksyczności związany z występowaniem zespołu lizy guza – TLS (tumor lysis syndrom) lub zespołem uwalniania cytokin zwanym „burzą cytokinową” – CRS (cytokine release syndrom). Ta skuteczność powoduje bardzo głębokie odpowiedzi wykraczające poza kliniczne kryteria odpowiedzi, stąd konieczność oceny MRD – minimalnej choroby resztkowej czułymi metodami diagnostycznymi – najczęściej wielokolorową cytometrią przepływową oraz metodami molekularnymi ilościowego PCR lub sekwencjonowania nowej generacji.

W wielu chorobach eliminacja MRD jest określana jako surogat czasu do progresji lub czasu całkowitego przeżycia chorych. Jest to szczególnie użyteczny punkt końcowy w badaniach klinicznych w chorobach o przewlekłym przebiegu, w których potrzeba często wielu lat obserwacji, aby uzyskać istotne przedłużenie przeżycia, a dodatkowe linie leczenia w przypadkach nawrotowego przebiegu choroby czasami uniemożliwiają identyfikację najbardziej skutecznej terapii. W przypadku chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową przełom w podejściu terapeutycznym nastąpił wraz z wprowadzeniem nowych inhibitorów przeżywania sygnału oraz leków skutkujących eliminacją MRD. W badaniach rejestracyjnych obserwowano eliminację MRD u chorych otrzymujących obinutuzumab z chlorambucilem oraz wenetoklaks w monoterapii. Wprowadzenie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem do terapii chorych nawrotowych pozwoliło uzyskać negatywną MRD u 60%, a gdy wenetoklaks był stosowany w połączeniu z obinutuzumabem eliminacja MRD z krwi obwodowej dotyczyła ponad $\frac{3}{4}$ chorych. Warto dodać, że oba schematy zakładają podawanie przeciwciał monoklonalnych przez 6 cykli leczenia oraz wenetoklaksu odpowiednio przez dwa lata lub rok (gdzie wenetoklaks stosowany jest w połączeniu z obinutuzumabem w leczeniu pierwszej linii). Ten ostatni przykład pokazuje zmiany, które zachodzą w terapii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – odejście od immunochemioterapii oraz podawanie najskuteczniejszego leczenia na początku choroby. Należy też podsumować korzyści z leczenia organicznego w czasie. Systemowe – łatwy do wyliczenia czas trwania leczenia, ograniczenie hospitalizacji do pobytów jednodniowych tylko w czasie podawania obinutuzumabu i przeważająca część leczenia w pełni ambulatoryjna.

Ograniczenie stosowania leczenia jest też pożądane ze strony chorych, którzy: 1) preferują leczenie doustne, 2) w ograniczonym czasie terapii lepiej stosują się do zaleceń lekarskich (compliance), dodatkowo 3) skutki uboczne terapii są ograniczone w czasie, a chory będzie w remisji przez długi czas od pierwszej linii leczenia (w niektórych przypadkach możemy podejrzewać, że będzie to jedyna linia leczenia) oraz 4) eliminacja MRD będzie skutkowałą wydłużeniem przeżycia chorych.

Podsumowując, w ostatnim czasie zaszły istotne zmiany w sposobie terapii chorych na nowotwory hematologiczne. Należy podkreślić ustawiczne odchodzenie od chemioterapii oraz wprowadzanie licznych, nowych i bardzo skutecznych leków.

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos
Polskie Konsorcjum Szpiczakowe

Na przestrzeni ostatnich dwóch dekad leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) uległo radykalnej zmianie, co przełożyło się na znaczącą poprawę rokowania. Najistotniejsza modyfikacja dotyczyła wprowadzenia przeciwciała monoklonalnego – rytuksymabu, stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. Jakkolwiek u większości chorych udaje się obecnie uzyskać całkowitą odpowiedź (CR), a prawdopodobieństwo przeżycia po 10 latach przekracza 50%, wciąż pozostaje znacząca grupa pacjentów z pierwotną opornością na immunochemioterapię lub nawrotem DLBCL mimo początkowej odpowiedzi. Dalszy postęp jest możliwy dzięki opracowaniu nowych leków lub technologii medycznych, których skuteczność i bezpieczeństwo muszą być zweryfikowane w toku prospektywnych badań klinicznych. Wiarygodna ocena wymaga z kolei zastosowania odpowiedniej metodyki, co ma szczególne znaczenie wobec dużych kosztów nowych terapii. W poddanym ocenie raporcie przeprowadzono analizę punktów końcowych wykorzystywanych w badaniach klinicznych pod kątem ich przydatności przy podejmowaniu decyzji dotyczących rejestracji nowych leków i technologii.

Pierwsza część raportu stanowi obszernie wprowadzenie obejmujące klasyfikację i definicje poszczególnych punktów końcowych. Ma charakter uniwersalny i odnosi się do badań klinicznych we wszystkich obszarach onkologii. Punkty końcowe dzieli się na istotne klinicznie oraz zastępcze (surogatowe), a także z uwzględnieniem stopnia obiektywizmu, miejsca w planie badania, struktury oraz charakteru analizowanych danych. Rozdział ten cechuje się dużą przejrzystością i pozwala na usystematyzowanie danego obszaru wiedzy. Jego treść ułatwia interpretację dalszych rozważań, ukierunkowanych na omówienie badań w konkretnej jednostce chorobowej.

W drugiej części przedstawiono dane dotyczące epidemiologii, patogenezę, obrazu klinicznego i leczenia DLBCL. Odpowiadają one współczesnemu stanowi wiedzy. DLBCL jest obecnie najczęściej rozpoznawanym podtypem chłoniaka. Autorzy przeprowadzili analizę bazy clinicaltrials.gov, w której zidentyfikowali 563 badania kliniczne przeprowadzone w tym wskazaniu w latach 2010-2019. Dominowały badania I i II fazy, podczas gdy badania III fazy stanowiły jedynie 6,15%.

Przeprowadzono bardzo szczegółową analizę punktów końcowych wykorzystywanych w tych badaniach wskazując, że najczęściej był to odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi, a także przeżycie całkowite (OS) i wolne od progresji (PFS). Stosunkowo rzadko w badaniach uwzględniano wskaźniki jakości życia. W tabelach autorzy zestawili status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych leków stosowanych w leczeniu DLBCL, a także omówili charakterystykę badań, których wyniki brano pod uwagę w procesie rejestracyjnym. Szczególnie interesujący jest podrozdział w którym przedstawiono praktykę rejestracyjną Europejskiej Agencji Leków w odniesieniu do chłoniaków, a w szczególności DLBCL. Omówiono proces uwypuklając wybór istotnych klinicznie i zastępczych punktów końcowych wykorzystywanych w badaniach rejestracyjnych. Zwrócono uwagę, że w badaniach nad DLBCL najczęściej wybieranymi I-rzędowymi punktami końcowymi były łączny odsetek odpowiedzi (ORR) i PFS, podczas gdy OS wykorzystywano wyłącznie jako II-rzędowy punkt końcowy.

Ostatni podrozdział ma charakter analityczny i stanowi dyskusję nad znaczeniem surogatowych punktów końcowych. W tej części autorzy odwołują się do danych z literatury, a w szczególności analiz prowadzonych przez międzynarodową grupę roboczą ds. surogatowych punktów końcowych w chłoniakach agresywnych (SEAL). Stwierdza się w nich m.in. że różnice w 3-letnim PFS są istotnie skorelowane z różnicami w 5-letnim OS. Z kolei różnice w CR silnie korelują z różnicami w zakresie 3-letnich EFS (event-free survival)/PFS. Wnioski sformułowane na podstawie tego przeglądu są w pełni uzasadnione. Najważniejsze stwierdzenia to: 1) PFS można uznać za istotny surogatowy punkt końcowy dla OS w badaniach oceniających terapię DLBCL w 1. linii, 2) Stosunkowo wysoka siła związku między ORR a medianą PFS w przyszłości może pozwolić podejmować decyzje związane z opracowywaniem i wprowadzaniem nowych terapii w NHL na podstawie wcześniej ocenianych punktów końcowych, np. ORR. Wnioski wiodą do stwierdzenia, że wybór OS jako punktu końcowego może być jednocześnie nieoptymalny, co wynika z wydłużającego się czasu przeżycia chorych na DLBCL oraz stosowanego w wielu badaniach mechanizmu krzyżowego stosowania leków tj. aplikacji terapii eksperymentalnej u chorych, u których leczenie referencyjne kończy się niepowodzeniem.

Podsumowując, przedstawiony do oceny raport stanowi pierwsze tego typu opracowanie, ukierunkowane na znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach nad DLBCL. Nie budzi on wątpliwości od strony metodycznej, a przedstawiony przegląd, jak i część analityczna są wyczerpujące, a zarazem zaprezentowane w przejrzysty, łatwy do przyswojenia sposób. W moim przekonaniu raport ma dużą wartość poznawczą oraz użyteczną i może być przydatny w ocenie wyników badań klinicznych wykorzystywanych w procesach refundacyjnych

Prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel
Prezes Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

Raport dotyczący znaczenia doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych w onkologii i hematologii jest ważnym opracowaniem tematu. Zawiera uaktualnione informacje i w sposób szczegółowy omawia wybrane sytuacje kliniczne częstych nowotworów litych i hematologicznych. Z jednej strony niesłychany postęp metod monitorowania odpowiedzi na leczenie oraz presja społeczeństwa odnośnie poszukiwania i wprowadzania nowych leków przeciwnowotworowych ze względu na niezaspokojone potrzeby medyczne, z którymi mam do czynienia u większości chorych onkologicznych stanowi uzasadnienie stosowania zamiennych punktów końcowych w badaniach klinicznych. Z drugiej strony stosowanie zamiennych punktów końcowych musi uniemożliwiać podejmowanie decyzji terapeutycznych oraz rejestracyjnych i później refundacyjnych nowych leków w oparciu o dane z badań klinicznych, które w całej populacji chorych mogą wykazać mniejsze znaczenie. Zarówno dla lekarza praktyka jak i płatnika naturalnymi punktami końcowymi są analizy przeżycia, najlepiej całkowitego lub przynajmniej wolnego od progresji. Ze względu na dłuższe przeżycie w chorobach przebiegających nawrotowo ten drugi parametr jest powszechnie akceptowany. Ze strony chorego najważniejszym parametrem jest jakość życia, która wynika nie tylko ze skutecznego leczenia przeciwnowotworowego, ale również dobrego profilu bezpieczeństwa leku. Autorzy raportu zwracają uwagę na coraz częstsze stosowanie parametru jakości życia jako jednego z punktów końcowych badania. Nadal dotyczy to zaledwie 25% badań klinicznych w hematologii. W nowotworowych chorobach hematologicznych zauważa się trend do częstszego stosowania molekularnych surogatów odpowiedzi na leczenie.

O ile w odniesieniu do przewlekłej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej algorytm postępowania uwzględnia badania molekularne, pewną nowością jest stosowanie zastępczych punktów końcowych w postaci oceny minimalnej choroby resztkowej (MRD) w chorobach nawrotowych. Autorzy raportu zwracają uwagę na coraz częstsze wykorzystywanie oceny MRD w badaniach klinicznych u chorych na szpiczaka plazmocytozy oraz przewlekłą białaczkę limfocytową. Wydaje się, że niezaprzeczalny rozwój monitorowania metodami molekularnymi oraz konieczność szybkiego wprowadzania skutecznych substancji leczniczych w hematologii zmieni praktyczne przyzwyczajenia lekarzy i decydentów, którzy coraz częściej będą sięgać po zastępcze punkty końcowe w analizach korzyści dla chorego.

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos
Polskie Konsorcjum Szpiczakowe