

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ

Wersja 1.20



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
AKTUALIZACJA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	9
1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	11
1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych	11
2. PROBLEM ZDROWOTNY	14
2.1. Definicja	14
2.2. Epidemiologia.....	15
2.2.1. Epidemiologia przewlekłej białaczki limfocytowej.....	15
2.2.2. Dane polskie	19
2.2.3. Częstość występowania del17p i mTP53 w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej	22
2.2.4. Częstość występowania chorób współistniejących w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej	23
2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka	26
2.4. Rozpoznanie i diagnostyka różnicowa.....	28
2.5. Obraz kliniczny.....	31
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne	33
2.6.1. Rokowanie zależne od nieprawidłowości genetycznych	33
2.6.2. Rokowanie zależne od niepowodzenia terapii BCRi	38
2.7. Ocena stopnia zaawansowania choroby	41
2.8. Leczenie	43
Radioterapia	46
Przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT).....	46
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	48
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej	48
3.2. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.....	58
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	60
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	60
4.2. Rekomendacje finansowe	60
4.3. Proponowany program lekowy.....	61

5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE	63
5.1. Aktualna praktyka kliniczna leczenia pacjentów po niepowodzeniu leczenia BCRi	63
5.1.1. Polska	63
5.1.2. Świat	65
5.1.3. Podsumowanie	67
6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW	68
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO	71
7.1. Populacja docelowa	71
7.2. Interwencja	71
7.3. Komparatory	71
7.4. Punkty końcowe	71
7.5. Metodyka badań	71
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	72
8.1. Wenetoklaks	72
8.2. BSC	73
9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	74
9.1. Analiza kliniczna	74
9.2. Analiza ekonomiczna	74
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	75
9.4. Podsumowanie	75
10. BIBLIOGRAFIA	77
11. SPIS TABEL	85
12. SPIS WYKRESÓW	86
13. SPIS RYSUNKÓW	87
APPENDIX A. (ANEKS)	88
A.1. Dodatkowe materiały	88

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AHS	Kanadyjska instytucja zapewniająca opiekę zdrowotną w prowincji Alberta (<i>Alberta Health Services</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B-PLL	Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa (<i>B cell prolymphocytic leukemia</i>)
BCL-2	Białko antyapoptotyczne BCL-2 (<i>B-cell Lymphoma 2</i>)
BCR	Receptor limfocytów B (<i>B-cell Receptor</i>)
BCRi	Inhibitor receptora limfocytów B (<i>B-cell Receptor inhibitor</i>)
BCSH	Brytyjski Komitet Standardów Hematologii (<i>British Committee for Standards in Haematology</i>)
bd	Brak danych
BEND	Bendamustyna
Bp	Bezpieczeństwo
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCR	Schemat chemioterapii złożony z kladrybiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CIRS	Skala oceny chorób współistniejących (<i>Cumulative Illness Rasting Scale</i>)
CIT	Chemioimmunoterapia

CLB	Chlorambucyl
CLL2H	Akronim badania
CLL3X	Akronim badania
CLL4	Akronim badania (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia 4</i>)
CLL5	Akronim badania (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia 5</i>)
CLL8	Akronim badania (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia 8</i>)
CMV	Cytomegalowirus
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
Del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FC	Schemat chemioterapii złożony z fludarabiny i cyklofosfamidu
FCR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GCLLSG	Akronim badania (<i>German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>fr. Haute Autorité de Santé</i>)
HDMP	Wysokie dawki metyloprednizolonu (<i>High-dose Methylprednisolone</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgHV	Geny kodujące zmienne części łańcucha ciężkiego immunoglobulin (<i>Immunoglobulin Variable Heavy Chain</i>)
iwCLL	Międzynarodowe warsztaty CLL (<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (<i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
MRD	Choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
mTP53	Mutacja genu TP53
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NCCN	Amerykański panel ekspertów (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nieziarniczny (<i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ORR	Ogólna/obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia / CLL</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free Survival</i>)

p.o.	Podanie doustne (<i>fac. Per os</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTHiT	Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
R-CHOP	Schemat chemioimmunoterapii złożony z rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu/prednizolonu
RTX	Rytuksymab
TE	Pacjenci wcześniej leczeni z oporną lub nawrotową postacią choroby (<i>Treatment experience</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>)
SMZL	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (<i>Splenic marginal zone lymphoma</i>)
SLL	Chłoniak z małych limfocytów B (<i>Small Lymphocytic Lymphoma</i>)
VEN	Wenetoklaks
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

AKTUALIZACJA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Niniejszą analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu stanu na luty 2017 roku. **Dokument podlegał aktualizacji dnia 14 listopada 2017 roku, która objęła następujące obszary: oszacowanie populacji docelowej oraz opis najnowszych rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA. Wyniki wspomnianej aktualizacji zaprezentowano w niniejszym rozdziale.** Dokument nie podlegał aktualizacji w żadnym innym obszarze.

Od 1 września 2017 r. jeden z inhibitorów BCRi – ibrutynib (Imbruvica®) jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej zgodnie z załącznikiem B.92 „Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”. [1, 2] W związku z powyższym w niniejszym rozdziale zaprezentowano zaktualizowane informacje nt. liczebności populacji docelowej oraz opisano najnowsze rekomendacje finansowe odnośnie wenetoklaksu (które ukazały się po zakończeniu prac nad niniejszą analizą) wydane przez uznane agencje HTA.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualizacja rekomendacji finansowych dla wenetoklaksu

Po zakończeniu prac nad niniejszą analizą agencje NICE, SMC, HAS oraz PBAC wydały pozytywne rekomendacje odnośnie finansowania produktu leczniczego Venclyxto® w populacji pacjentów z PBL. [4–7] Ponadto agencja CADTH rozpoczęła proces przygotowania rekomendacji dla wenetoklaksu w populacji pacjentów z PBL, którzy otrzymali ≥ 1 linię leczenia i u których doszło do niepowodzenia leczenia BCRi. [8]

Agencja NICE uznała za zasadne finansowanie wenetoklaksu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B oraz u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B było nieodpowiednie lub nie powiodło się według warunków określonych w *Cancer Drugs Fund Managed Access Agreement* z powodu wysokiego kosztu terapii. [4]

Agencja SMC pozytywnie zarekomendowała stosowanie wenetoklaksu w pełnym zakresie wskazania rejestracyjnego tego leku, przy założeniu poprawy efektywności kosztowej preparatu w ramach *Patient Access Scheme*. [5]

Agencja HAS zarekomendowała finansowanie wenetoklaksu u pacjentów z progresją choroby po leczeniu BCRi oraz u pacjentów bez obecności del17p i/lub mTP53 i progresją choroby zarówno po chemioterapii, jak i leczeniu BCRi. Proponowany poziom refundacji wynosi 100%. Ponadto agencja HAS uznała za niezasadne finansowanie leczenia wenetoklaksem u pacjentów z PBL i del17p i/lub mTP53, dla których leczenie inhibitorem BCRi zostało uznane za nieodpowiednie. [6]

Agencja PBAC zarekomendowała finansowanie wenetoklaksu u pacjentów z PBL, u których doszło do niepowodzenia leczenia BCRi. Swoje stanowisko uzasadniła wynikami analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej względem terapii skojarzonej idelalizybu z rituksymabem. Ponadto PBAC na podstawie ograniczonych dowodów naukowych wnioskował o porównywalnej skuteczności wenetoklaksu i idelalizybu w połączeniu z rituksymabem we wspomnianej populacji, w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów. Jednocześnie agencja PBAC nie rekomenduje finansowania wenetoklaksu u pacjentów z oporną/nawrotową PBL i obecnością del17p w II linii leczenia, ze względu na niewystarczające dowody naukowe, wskazujące by preparat ten mógł zastąpić ibrutinib w wyżej wymienionej populacji. [7]

Tabela 1.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dla wenetoklaksu (aktualizacja 14 listopada 2017 r.)

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
Wenetoklaks (Venclexta®, Venclyxto®)	BR	PR [4]	PR [5]	PR [6]	BR* [8]	PR [7]

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji

* Rekomendacja w toku – wskazaniem objęci pacjenci z PBL, którzy otrzymali ≥ 1 linię leczenia i u których doszło do niepowodzenia leczenia BCRi

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie wenetoklaksu (Venclyxto®, VEN) stosowanego w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się oraz leczeniu PBL bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. wstępną ocenę kliniczną wenetoklaksu oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
5. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania wenetoklaksu,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać wenetoklaks w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie wenetoklaksu ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęstszą postacią białaczki diagnozowaną u osób dorosłych, która stanowi 25% wszystkich białaczek. W populacji ogólnej współczynnik zapadalności wynosi 4,2 na 100 tys. rocznie, przy czym w populacji osób starszych (>65 lat) współczynnik ten osiąga wartości ponad 6 razy wyższe. [9, 10] PBL stanowi zróżnicowaną pod względem genetycznym i molekularnym chorobę, co przekłada się na obraz kliniczny i wyniki pacjentów. Obecnie uważa się, że najbardziej niekorzystnym pod względem rokowania markerem genetycznym jest obecność del17p i/lub mTP53, która wymaga zindywidualizowanego podejścia przy wyborze optymalnego postępowania terapeutycznego. [11] W równie trudnej sytuacji pod względem rokowania znajdują się

pacjenci, którzy doświadczali nieskuteczności dotychczasowego leczenia zarówno w postaci chemioimmunoterapii jak i terapii BCRi. [12–14]

Pomimo wprowadzenia w ciągu ostatnich 50 lat różnorodnych opcji terapeutycznych do leczenia PBL, choroba ta pozostaje nadal nieuleczalna. [15] Jediną opcją terapeutyczną dającą szansę na wyleczenie jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), przy czym biorąc pod uwagę obraz kliniczny choroby (mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 72 lata), a także powikłania post-proceduralne metoda ta stanowi postępowanie terapeutyczne jedynie dla nielicznych pacjentów. [10, 16, 17] Chemioimmunoterapia oparta na skojarzeniu fludarabiny, cyklofosfamidu oraz rytuksymabu (FCR) była pod względem historycznym pierwszą skuteczną opcją terapeutyczną dedykowaną chorym z PBL i dzisiaj uważana jest za standard postępowania u pacjentów młodych, w dobrym stanie ogólnym. [16, 18] Niemniej dla większości pacjentów z uwagi na wiek, choroby współtowarzyszące, czy też obecność nieprawidłowości genetycznych nie stanowi ona optymalnej formy leczenia i wskazuje tym samym na konieczność poszukiwania zindywidualizowanych terapii. [15] Głębsze zrozumienie mechanizmów patogenezы PBL jakie dokonało się w ciągu ostatnich lat, stało się podstawą do rozwoju nowych terapii, w tym między innymi niedawno zarejestrowanych leków takich jak: obinutuzumab czy inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B (BCRi – ibrutynib, idelalizyb). [15, 19] Wprowadzenie do terapii ww. leków stało się prawdziwym przełomem w leczeniu PBL, głównie z uwagi na istotne klinicznie korzyści wśród pacjentów nie tylko wcześniej leczonych i pacjentów z grup wysokiego ryzyka, w tym z del17p czy też mTP53 (ibrutynib, idelalizyb) [20–22]. Pomimo wdrożenia nowych opcji terapeutycznych nie udało się zaspokoić całkowicie potrzeb terapeutycznych pacjentów. Jak wynika z badań klinicznych, ok 25-26% pacjentów zmuszonych jest do przerwania leczenia BCRi głównie z powodu toksyczności leczenia lub progresji choroby. [12–14] W związku z powyższym istnieje konieczność wdrażania dodatkowych terapii będących odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów.

W grudniu 2016 roku Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała nowy preparat zawierający wenetoklaks – pod nazwą handlową Venclyxto®. Lek ten w monoterapii wskazany jest w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się oraz leczenia PBL bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. [23] Venclyxto® stanowi tym samym odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów we wskazanej powyżej populacji. Wstępne wyniki badań klinicznych w zakresie oceny efektywności klinicznej wenetoklaksu wskazują na jego skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. [24]

Dostępność do nowych i skutecznych terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z PBL w Polsce jest utrudniona. Aktualnie jedyną, nową opcją terapeutyczną spośród omawianych powyżej, która jest finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego jest obinutuzumab. Pozostałe opcje terapeutyczne, tj. ibrutynib i idelalizyb obecnie nie są w Polsce refundowane. Dzięki programowi

wczesnej dostępności (*Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060). Named Patient Program*) realizowanemu przez firmę Janssen część pacjentów otrzymała nieodpłatny dostęp do terapii ibrutynibem. [25] Biorąc pod uwagę fakt, iż wspomniany program został już zakończony, a nowe opcje terapeutyczne nie są refundowane, można stwierdzić, że pacjenci w Polsce są lub będą w przyszłości leczeni w sposób nieoptymalny i nieskuteczny, zwłaszcza ci u których terapia BCRi się nie powiodła.

Podsumowując, można stwierdzić, że finansowanie produktu leczniczego Venclyxto® pozwoli na skuteczniejsze leczenie pacjentów z PBL obciążonych del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu terapii BCRi jak również pacjentów z PBL bez del17p i/lub mTP53, u których wystąpiło zarówno niepowodzenie chemioimmunoterapii, jak i BCRi, a tym samym poprawi ich rokowanie.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (*chronic lymphocytic leukemia (CLL)*, ICD-10: C91.1) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarnicznych (*non-Hodgkin lymphomas/NHL*), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziona w wyniku upośledzonego procesu apoptozy. [26]

Według klasyfikacji WHO z 2008 roku, PBL definiuje się poprzez następujące kryteria diagnostyczne:

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie $\geq 5,0 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływownej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkiem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową). [27]

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją WHO z 2016 roku, do rozpoznania PBL nie jest wystarczające stwierdzenie cytopenii lub dolegliwości związanych z chorobą przy liczbie limfocytów B niższej niż $5,0 \times 10^9/l$. [27, 28]

W charakterystyce kliniczno-morfologicznej PBL, często już na początku choroby, dochodzi do powstania nieprawidłowości cytogenetycznych w komórkach białaczkowych. Najpowszechniejszą z aberracji jest obecność delecji 13q14, którą stwierdza się u ok. 50% chorych, głównie w stanie mutacji genu łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IgVH). Rzadziej występuje delecja 11q i trisomia chromosomu 12, które obserwuje się najczęściej u chorych z niezmutowanym genem IgVH i agresywną postacią choroby. Z kolei najrzadszymi formami spośród znanych anomalii cytogenetycznych są delecja 17p (del17p) i mutacja supresora nowotworowego TP53. W momencie rozpoznania PBL, del17p występuje u ok. 3,4-8,5% pacjentów, a w przypadku nawrotu lub odpornej na leczenie choroby odsetek ten wzrasta do nawet 37%. [29] Mutacja TP53 rzadko występuje jako izolowana forma zaburzeń cytogenetycznych, w ponad 50% przypadków rozpoznaje się ją łącznie z del17p. [30]

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Epidemiologia przewlekłej białaczki limfocytowej

2.2.1.1. Dane światowe

Chorobowość

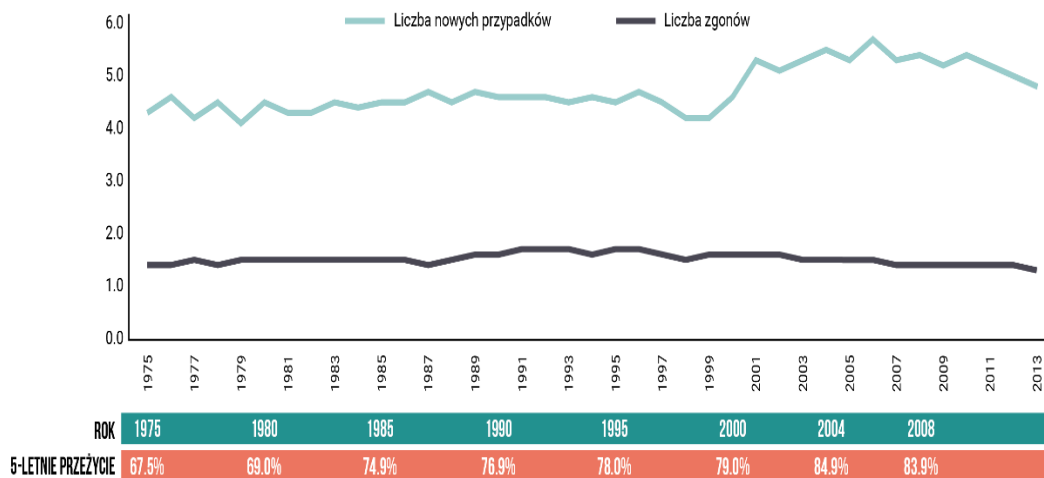
Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) to najczęstsza postać białaczki u osób dorosłych, stanowiąca ok. 25% wszystkich białaczek (wg niektórych źródeł odsetek ten może wynosić nawet 34%) oraz ok. 70% białaczek limfocytowych. [9, 31, 32] Najwyższą liczbę chorych odnotowuje się w populacji zamieszkującej Europę i Amerykę Północną, podczas gdy chorobowość wśród osób rasy orientalnej, w tym głównie azjatyckiej, jest bardzo niska. [9, 31] Według globalnych danych epidemiologicznych zebranych ze 184 krajów przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) w ramach projektu GLOBOCAN 2012 oszacowano, iż w 5-letnim horyzoncie czasowym na białaczkę chorowało około 0,5 mln osób na świecie. [33] Współczynnik chorobowości na PBL na świecie, zgodnie z danymi opublikowanymi w 2015 roku na portalu ORPHANET, wynosi 1-5/10 000. [34]

Zapadalność

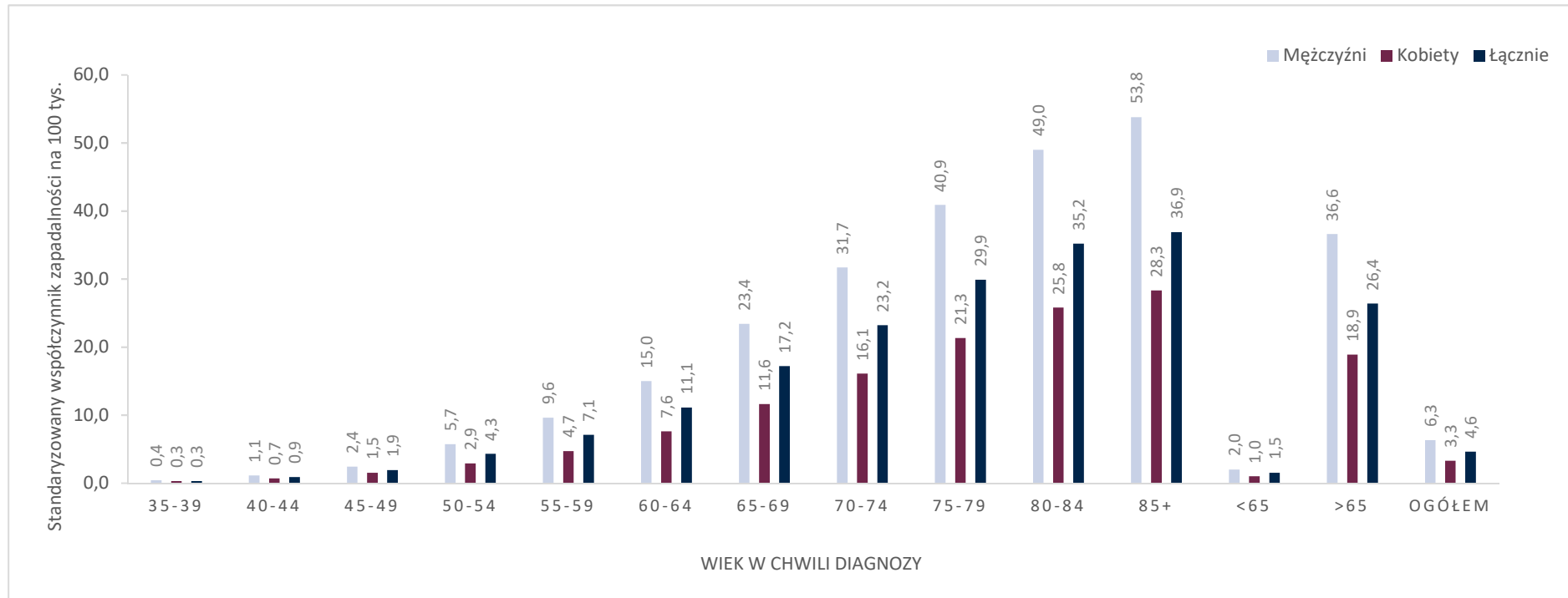
Najbardziej aktualne dane pochodzące z rejestrów oraz badań epidemiologicznych wskazują, że najwyższą zapadalnością cechują się kraje Europy, Ameryki Północnej oraz Australii, zaś najniższą kraje Azji i Pacyfiku. [35–48]

Analiza szczegółowych danych z lat 2009-2013 pochodzących z amerykańskiego rejestru SEER wskazuje jednoznacznie, że PBL to choroba osób starszych. Wartość współczynnika zapadalności w przeliczeniu na 100 tys. wynosiła 1,5 w grupie wiekowej <65. roku życia oraz 26,4 w grupie wiekowej >65. roku życia, natomiast dla całej badanej populacji (niezależnie od wieku) współczynnik zapadalności wynosił 4,6/100 tys. (Wykres 2). [35, 49–51] Mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 71 lat (mężczyźni 69, kobiety 72 lata). [52] PBL diagnozuje się niemal dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet [35] (Wykres 2). Wartości współczynnika zapadalności utrzymywały się na względnie stałym poziomie w latach 1975-1995, natomiast na początku XXI wieku obserwowano nieznaczny wzrost (Wykres 1). [51] Interpretację tej zmienności utrudniają zmiany w zakresie kryteriów diagnostycznych oraz w sposobie raportowania poszczególnych subtypów białaczek jakie miały miejsce na przestrzeni ostatnich lat.

Wykres 1.
Współczynnik zapadalności i umieralności na 100 tys. na PBL w latach 1975-2012 w USA na podstawie danych z rejestru SEER [51]



Wykres 2.
Zapadalność na PBL w USA w latach 2009 – 2013 na podstawie statystyk SEER z podziałem na grupy wiekowe [35]



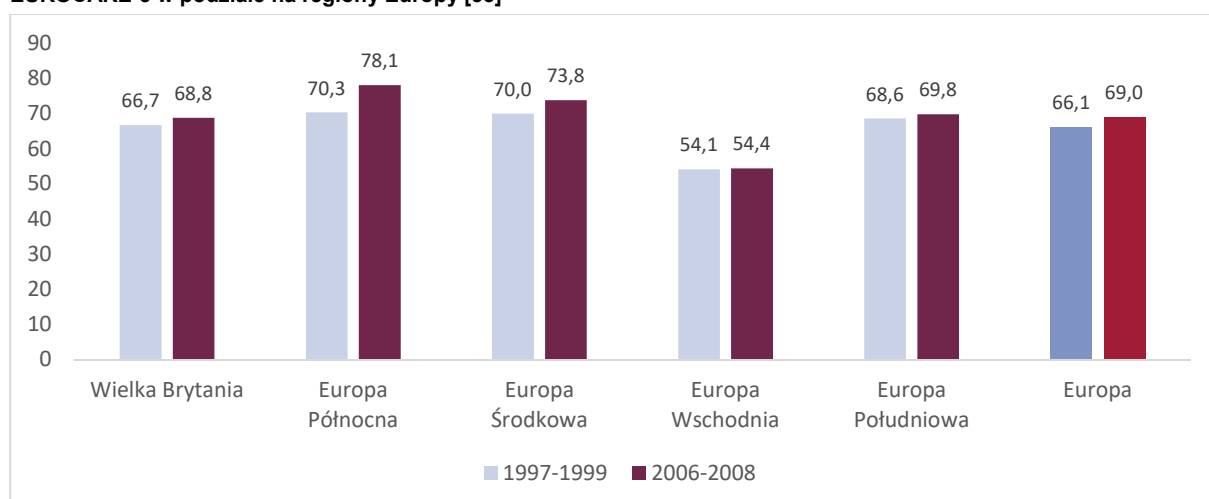
Umieralność

Według danych GLOBOCAN w 2012 roku z powodu białaczki zmarło blisko 265,5 tys. osób, co stanowiło 3% zgonów z powodu chorób nowotworowych. Estymacje przeprowadzone na podstawie danych z rejestru SEER wskazują, że w 2016 roku w USA spodziewanych jest blisko 5 tys. zgonów z powodu PBL. [35]

W ciągu ostatnich lat na świecie obserwuje się wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów z rozpoznaniem PBL. Dane z amerykańskiego rejestru SEER wskazują, że w ciągu 3 dekad odsetek 5—letnich przeżyć zwiększył się o ponad 15%, tj. z 67,5% w roku 1975 do blisko 84% w 2008 roku (Wykres 1). Podobnie w krajach Europy Północnej, odsetek ten w ciągu 1 dekady zwiększył się o blisko 8%, z 70,3% w latach 1997-1999 do 78,1% w latach 2006-2008 (Wykres 3). Obserwowany trend wydaje się być z jednej strony efektem pojawiania się coraz skuteczniejszych terapii oraz zindywidualizowanego podejścia do leczenia PBL, zwłaszcza pacjentów obciążonych niekorzystnymi czynnikami ryzyka, jak choroby współistniejące, czy zaburzenia cytogenetyczne (np. z del17p, mutacją TP53). Z drugiej strony, biorąc pod uwagę, że choroba dotyczy głównie osób w podeszłym wieku, poprawę przeżywalności można również tłumaczyć zwiększeniem skuteczności leczenia chorób towarzyszących (kardiologicznych, nefrologicznych, metabolicznych). Analiza w oparciu o najnowsze dane z wybranych rejestrów europejskich wskazuje, że 5-letnie przeżycia w krajach Europy Północnej oraz Europy Środkowej są zbliżone do tych raportowanych w ramach rejestru SEER, podczas gdy w krajach Europy Wschodniej wskaźniki te są znacznie niższe (54,4% vs 84%), co należy tłumaczyć zarówno ograniczeniami w dostępie do nowoczesnych terapii, jak i krótszą średnią długością życia w populacji ogólnej. [53]

Wykres 3.

Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL/SLL w latach 1997-1999 i 2006-2008 na podstawie wyników badania EUROCARE-5 w podziale na regiony Europy [53]



Wielka Brytania: Anglia, Irlandia Północna, Szkocja, Walia; **Europa Północna:** Dania, Islandia, Norwegia; **Europa Środkowa:** Austria, Niemcy, Szwajcaria, Holandia; **Europa Wschodnia:** Bułgaria, Estonia, Litwa, Polska, Słowacja; **Europa Południowa:** Włochy, Malta, Słowenia.

2.2.2. Dane polskie

Według danych raportowanych przez Polskie Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) współczynnik zachorowalności na PBL wynosi 4,2 na 100 tys. na rok, zaś na stronie internetowej Centralnego Rejestru Niespokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej oszacowano, iż na PBL zapada ok. 1 300 osób rocznie. [10, 54]

Najbardziej aktualne dane z 2013 roku, zebrane w raportach Krajowego Rejestru Nowotworów przez Centrum Onkologii w Warszawie, obejmują łącznie pacjentów z białaczką limfatyczną ogółem (ICD-10 C91) bez zawężeń do podkodu dla PBL (ICD-10 C91.1). [55] Według tych danych liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosiła 2 234, z czego 1 257 przypadków odnotowano u mężczyzn i 977 u kobiet (Tabela 2, Wykres 5). Zachorowalność na białaczkę limfatyczną wykazuje dwa maksima: u dzieci i u osób starszych. W populacji pacjentów >65. r. ż. współczynnik standaryzowany wynosił 30,1 na 100 tys. u mężczyzn i 16,6 na 100 tys. u kobiet (Wykres 5). [56] Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów (KRN) przewlekła białaczka limfocytowa stanowi ok. 70% wszystkich białaczek limfatycznych, co w przeliczeniu daje około 1 564 nowych zachorowań na PBL w 2013 roku. [31]

Szacuje się, iż białaczka limfatyczna stanowi 1,3% zgonów nowotworowych. Według danych KRN liczba zgonów z powodu białaczki limfocytowej wynosiła 1 180, z czego 684 wystąpiły u mężczyzn a 496 u kobiet. Oszacowane na tej podstawie standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły 2,2 na 100 tys. u mężczyzn i 1,0 na 100 tys. u kobiet (Tabela 2, Wykres 6). Ryzyko zgonu z powodu białaczki limfatycznej wzrasta wraz z wiekiem, osiągając w populacji osób >65. roku życia współczynnik umieralności na poziomie 19,4 na 100 tys. u mężczyzn i 8,8 na 100 tys. u kobiet (Wykres 6). [31, 56, 57] Według danych KRN 5-letnie przeżycie pacjenta z białaczką limfatyczną w trakcie pierwszej dekady XXI wieku wzrosło z 43,9% do 50,5% u mężczyzn oraz z 49,1% do 54,4% u kobiet (Tabela 3).[58]

Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wynika, że liczba osób z PBL widniejącą jako rozpoznanie główne lub współistniejące, w ciągu 6 lat wzrosła niespełna dwukrotnie z około 8,5 tys. w 2010 roku do 15,7 tys. w 2015 roku. Jednocześnie każdego roku (w latach 2012–2015) około 3 300 osób otrzymywało co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (Tabela 4). [59] Analizę przeżycia przeprowadzono na podstawie danych NFZ obejmujących łącznie 26 641 pacjentów, u których w okresie od 2012 do 2015 (łącznie 4 lata) wykonano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem PBL (głównym lub dodatkowym), niezależnie od zaawansowania choroby oraz linii leczenia. Na podstawie wyznaczonej krzywej można stwierdzić, że odsetek 3-letnich przeżyć wynosił ok. 76%, a zatem był niższy niż wartości 5-letnich przeżyć w USA i Europie Północnej (Wykres 4). [59]

Tabela 2.
Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce dla białaczki limfatycznej (C91) na podstawie danych KRN

Płeć	Liczba osób	Współczynnik standaryzowany / 100 tys.
Zachorowalność w 2013 roku		
Mężczyźni	1 257	5,0
Kobiety	977	3,1
Ogółem	2 234	–
Zgony w 2014 roku		
Mężczyźni	684	2,2
Kobiety	496	1,0
Ogółem	1 180	–

Tabela 3.
Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z białaczką limfatyczną według KRN [58]

Lata	Mężczyźni	Kobiety
2000–2002	43,9%	49,1%
2003–2005	50,5%	54,4%

Tabela 4.
Liczba pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce – dane NFZ [59]

Rok	Liczba pacjentów z PBL	Liczba pacjentów z PBL, po ≥1 linii leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia)
2015	15 687	3 342
2014	14 643	3 382
2013	12 361	3 258
2012	11 602	3 251
2011	10 272	bd
2010	8 580	bd

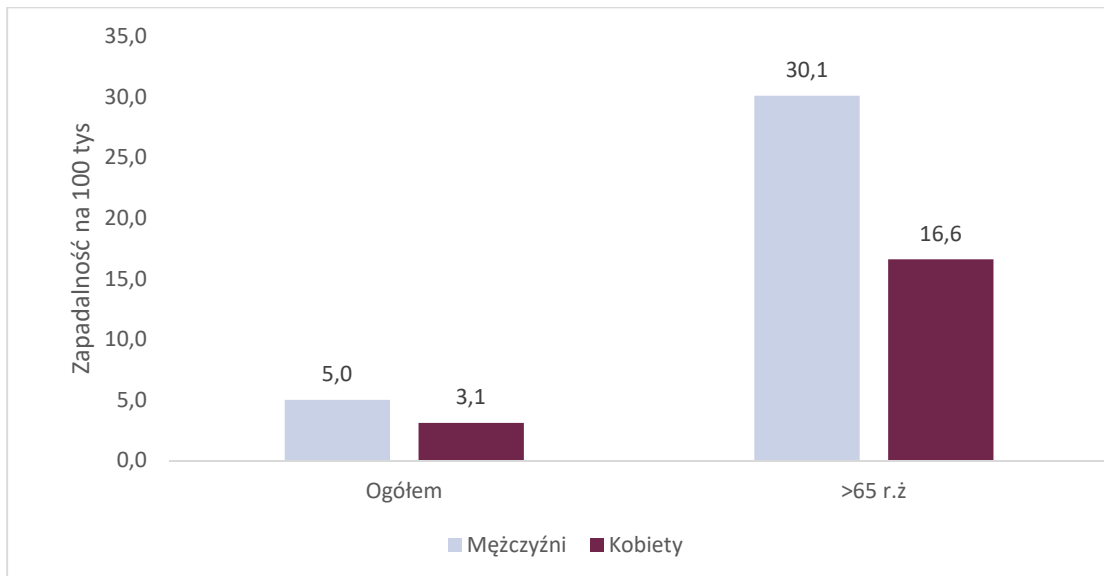
Wykres 4.

Krzywa przeżycia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce na podstawie danych NFZ z lat 2012-2015 [59]



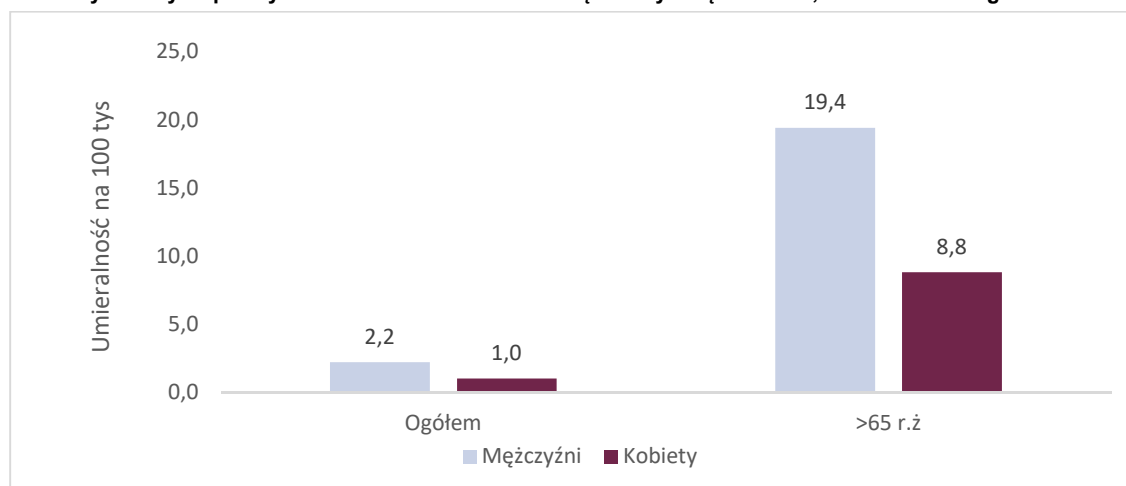
Wykres 5.

Standaryzowany współczynnik zapadalności na białaczkę limfatyczną w Polsce, dane z 2013 r. wg KRN



Wykres 6.

Standaryzowany współczynnik umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce, dane z 2014 r. wg KRN



2.2.3. Częstość występowania del17p i mTP53 w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej

Dane odnośnie częstości występowania del17p i/lub mTP53 w populacji z przewlekłą białaczką limfocytową są ograniczone, co najprawdopodobniej wynika z faktu, iż tego typu informacje nie są gromadzone w rejestrach dedykowanych tej jednostce chorobowej. Na podstawie analizy danych pochodzących z wybranych badań eksperymentalnych i epidemiologicznych, szacuje się, iż del17p występuje u 3,4–8,5% (nieco częściej u pacjentów rasy azjatyckiej: 10,4–12,6%) nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBL i u 17,9–37% osób z nawrotowym lub opornym na leczenie typem choroby (Tabela 5). Częstość występowania del17p wśród pacjentów przerywających terapię BCRI wynosi 34%. [14] Mutacje TP53 występowały u 8,5% spośród 328 osób z przewlekłą białaczką limfocytową biorących udział w randomizowanym badaniu CLL4, z czego ponad połowa była związana z jednoczesnym występowaniem del17p. [30]

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania del17p lub mTP53 w populacji polskiej są ograniczone – podobnie jak w Europie i na świecie również w Polsce tego typu informacje nie są gromadzone przez NFZ ani w KRN. [60] W badaniu dedykowanym ocenie znaczenia czynników prognostycznych przeprowadzonym na populacji 46 pacjentów z PBL, w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach, del17p zdiagnozowano u 7% chorych (3 pacjentów). Populację badaną stanowili pacjenci uprzednio nieleczeni, w wieku 23–83 lat (mediana 60 lat), 59% populacji badanej stanowili mężczyźni. [61]

Tabela 5.

Częstość występowania del17p w badaniach klinicznych i epidemiologicznych w populacji z PBL

Badanie	Lokalizacja	N	% pacjentów z del17p
Pacjenci wcześniej nieleczeni			
Call 2014 [62]	USA	79	3,4%

Badanie	Lokalizacja	N	% pacjentów z del17p
Shanafelt 2006 [63]	USA	167	4,6%
Baumann 2014 [64]	Hiszpania	641	8,5%
Tjønnfjord 2012 [65]	Norwegia	222	7%
CLL4 [66]	międzynarodowe	777	6%
CLL8 [67]	międzynarodowe	621	8,2%
Yoon 2014 [68]	Korea	48	10,4%
Qiu 2008 [69]	Chiny	143	12,6%
Pacjenci wcześniej leczeni z oporną lub nawrotową postacią PBL			
Roberts 2016 [121]	USA, Australia	102	30%
Fischer 2011 [70]	Niemcy	78	17,9%
Fornecker 2015 [71]	Francja	93	26,9%
CLL2H [72]	Austria / Niemcy	103	30%
Stilgenbauer 2011 [73]	Francja / Niemcy	110	23,6%
Fiegl 2014 [74]	Austria / Czechy / Włochy	113	37%
Šimkovic 2016 [75]	Czechy	60	23%
Mato 2016 [14]	USA	178 ^a	34%

a) Pacjenci, u których przerwano terapię BCRi.

2.2.4. Częstość występowania chorób współistniejących w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej

Większość pacjentów w chwili rozpoznania PBL stanowią osoby powyżej 65. roku życia (mediana wieku 71 lat). [35, 52] Ze względu na zaawansowany wiek, u ponad połowy z nich występują dodatkowe choroby, klasyfikowane jako niekorzystne czynniki prognostyczne, wiążące się z krótszym przeżyciem całkowitym. Współistniejące choroby z jednej strony ograniczają możliwość stosowania niektórych, bardziej agresywnych form terapii, a z drugiej strony związane są z koniecznością stosowania dodatkowych leków, które mogą wchodzić w interakcję z terapiami stosowanymi w leczeniu PBL, przez co nierzadko stają się przyczyną zaniechania terapii PBL. [76]

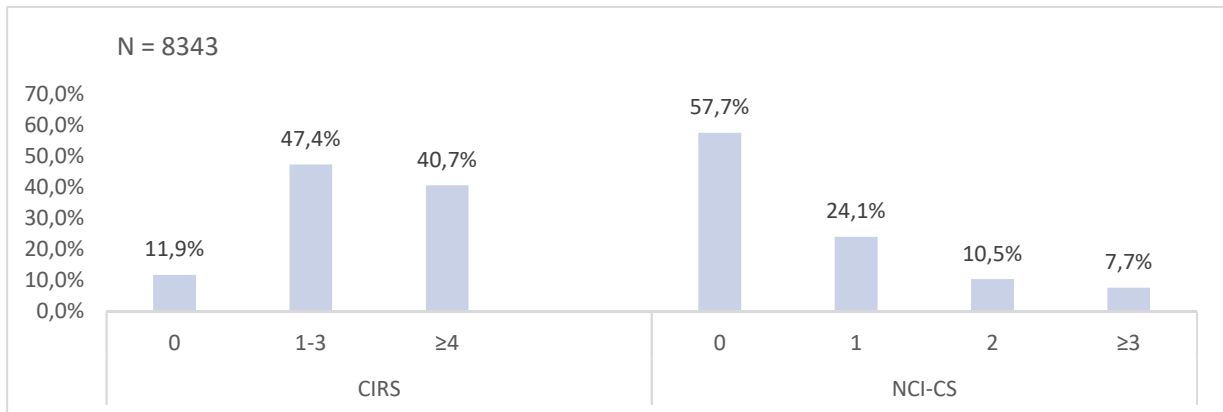
W 2013 roku Satram-Hoang i wsp. przeprowadzili analizę danych z rejestru SEER, wskazując, że w grupie 8 343 pacjentów z PBL w wieku >66 lat ponad 88% doświadczało co najmniej jednej dysfunkcji narządowej lub układowej opisanej skalą CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*), a u 42% stwierdzono istotne dolegliwości opisane skalą NCI-CS (*National Cancer Institute Comorbidity Score*) (Wykres 7). Co istotne, spośród pacjentów najbardziej obciążonych dodatkowymi dolegliwościami, a więc CIRS-SYS ≥ 4 i NCI-CS ≥ 3 , odpowiednio 39% i 43% stanowili pacjenci w wieku > 80 lat. Wśród najczęściej występujących schorzeń towarzyszących wymieniono: choroby układu krążenia i choroby kardiologiczne (nadciśnienie, hiperlipidemie, migotanie przedsionków, chorobę wieńcową), choroby endokrynologiczne i/lub metaboliczne (cukrzycę, niedoczynność tarczycy), choroby układu moczowo-

-płciowego (ostre zatrzymanie moczu, rozrost stercza, zakażenia układu moczowego), układu mięśniowo-szkieletowego (zapalenie kości i stawów) oraz choroby oddechowe, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc. [77]

Z kolei Goede i wsp. w 2014 roku przeprowadzili ocenę częstości występowania chorób towarzyszących oraz ich wpływu na uzyskiwane efekty zdrowotne wśród pacjentów zakwalifikowanych do badań eksperymentalnych CLL4 i CLL5. Wyniki analizy obejmującej łącznie 555 pacjentów wskazują, że u 53% z nich odnotowano co najmniej jedną chorobę współistniejącą, a u 25% z nich więcej niż dwa schorzenia klasyfikowane wg skali CIRS. Wśród najczęściej identyfikowanych chorób wymieniono: choroby kardiologiczne i układu krążenia oraz choroby endokrynologiczne i/lub metaboliczne. Zauważono także, że obecność większej liczby schorzeń istotnie skraca przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji. Mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z ≥ 2 chorobami towarzyszącymi wynosiła 71,7 mies. i była znamienne niższa niż u pacjentów mniej obciążonych (<2 choroby), u których wynosiła 90,2 mies. ($p < 0,001$), a zaobserwowana różnica utrzymywała się niezależnie od wieku pacjentów. Podobne rezultaty odnotowano w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji (21,0 vs 31,5 mies.; $p < 0,01$) oraz odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (75% vs 85%; $p < 0,05$), co pośrednio świadczy o tym, że gorsze rokowanie wynika nie tylko z samej obecności dodatkowych schorzeń, ale również ich wpływu na przebieg PBL. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4., natomiast u pacjentów z ≥ 2 chorobami towarzyszącymi istotnie statystycznie częściej niż u pozostałych konieczne było zmniejszenie dawki stosowanej terapii ($p < 0,05$) lub przerywanie leczenia ($p < 0,01$). [76] Wydaje się zatem, że gorsze efekty leczenia PBL u pacjentów obciążonych innymi schorzeniami można tłumaczyć koniecznością stosowania mniej agresywnego leczenia.

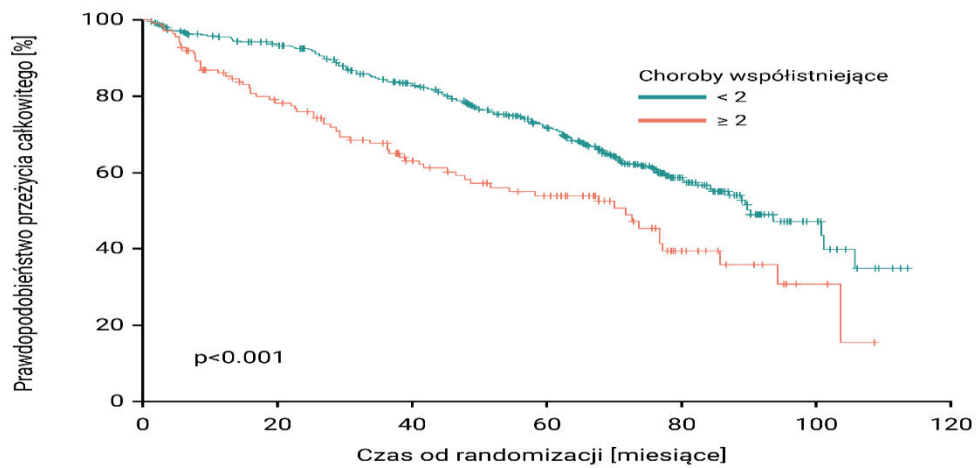
Obecność schorzeń współwystępujących wymusza stosowanie dodatkowych terapii poza terapią skierowaną na leczenie PBL. Na podstawie badania przeprowadzonego w USA *Mayo Clinic* w 2007 roku wyliczono, iż mediana liczby dodatkowych leków stosowanych w leczeniu chorób współtowarzyszących wynosiła 2 leki/dobę. [78] Leki te wraz ze stosowanymi lekami przeciwbiałaczkowymi, mogą nie tylko wchodzić w interakcje, obniżając nawzajem swoją skuteczność i zwiększając ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ale także wymuszać zastosowanie mniej skutecznych opcji terapeutycznych (zmniejszenie dawki lub zmiana na inny lek).

Wykres 7.
Częstość występowania chorób współtowarzyszących w populacji z PBL wg CIRS i NCI-CS na podstawie badania Satram-Hoang 2013 [77]

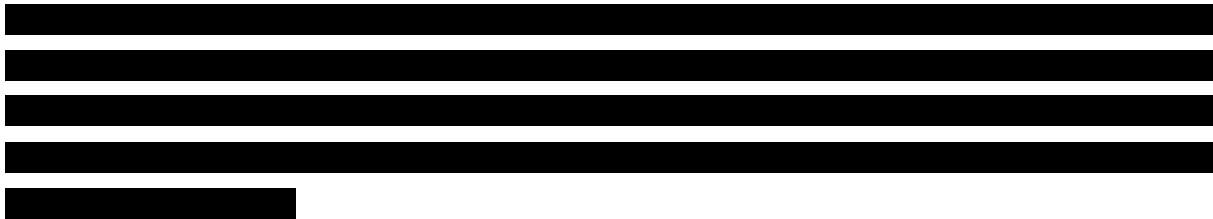
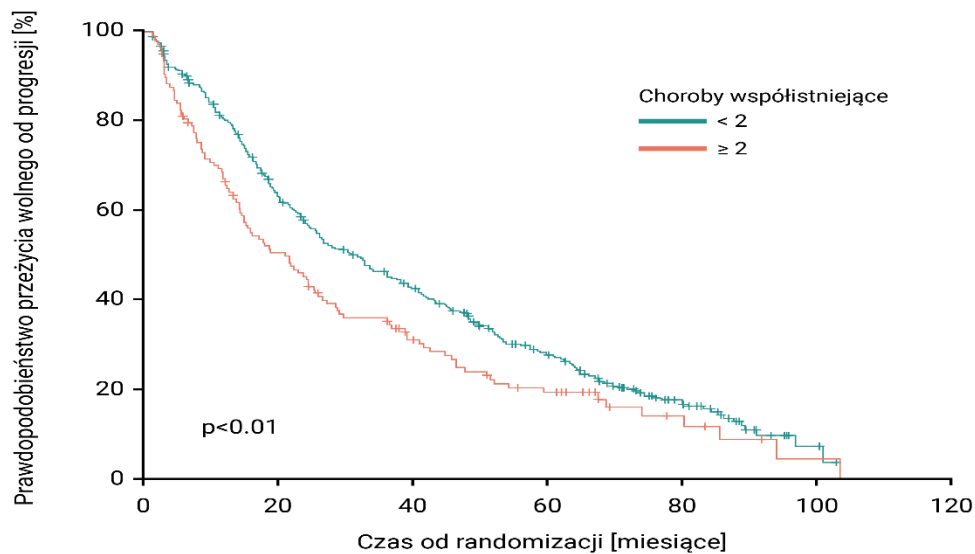


CIRS: liczba dysfunkcyjnych organów/układów wg skali CIRS; NCI: liczba chorób współtowarzyszących

Wykres 8.
Przeżycie całkowite pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badań CLL4 i CLL5 [76]



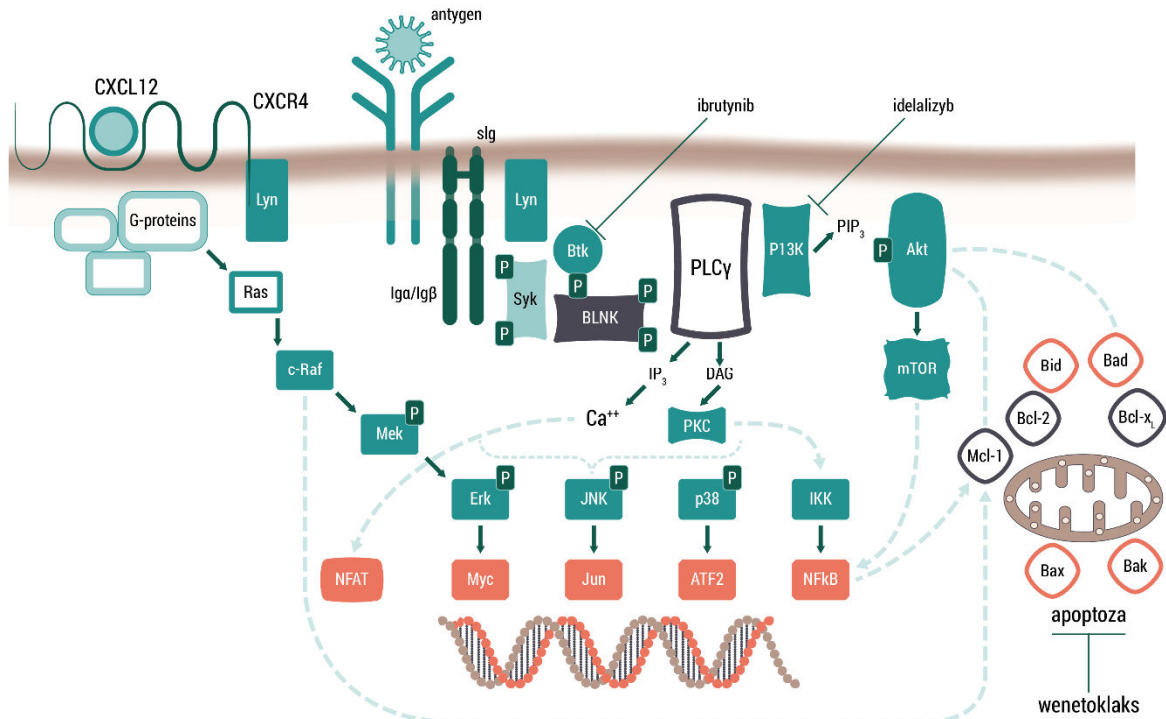
Wykres 9.
Przeżycie wolne od progresji dla pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badania CLL4 i CLL5 [76]



2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka

Przyczyny rozwoju PBL nie zostały jednoznacznie poznane. Uważa się, iż w patogenezie choroby biorą udział ścieżki sygnałowe zaangażowane w przeżycie, proliferację oraz różnicowanie się limfocytów B. Dwa główne proponowane mechanizmy to: wzmożenie aktywności ścieżki związanej z sygnalizacją komórkową przez specyficzny receptor dla limfocytów B (BCR) oraz hamowanie ścieżki ukierunkowującej limfocyty B na szlak programowanej śmierci komórki, związanej z ekspresją białek rodziny BCL-2 (Rysunek 1). Wskutek tych zaburzeń immunologicznie niekompetentne limfocyty B nie ulegają apoptozie, lecz gromadzą się w obrębie naczyń oraz narządów limfatycznych. [20, 79] Ponadto, uważa się, że w oddziaływaniu na hamowanie procesu apoptozy w PBL, poza białkiem BCL-2, mogą również brać udział inne czynniki wewnątrzkomórkowe, takie jak cząsteczki BAFF (*B-cell-activating factor of the tumor necrosis factor family*) – czynnik aktywujący limfocyty B (*B-cell Activating Factor*) i APRIL – ligand indukujący proliferację (*A Proliferation Inducing Ligand*), należące do rodziny czynników martwicy nowotworów (*Tumor necrosis factor, TNF*) oraz czynniki zewnątrzkomórkowe, np. cytokiny. [79]

Rysunek 1. Ścieżki sygnałowe w PBL oraz miejsce oddziaływania nowych cząsteczek – wenetoklaksu, ibrutynibu i idelalazybu (na podstawie publikacji Hallek 2015 [20])



Etiologia PBL pozostaje nieznana, niemniej jednak wymienia się szereg czynników ryzyka, sprzyjających wystąpieniu PBL, w tym głównie czynniki ogólne, genetyczne oraz środowiskowe.

Czynniki ogólne: Dane pochodzące z amerykańskiego rejestru SEER wskazują na różnice w częstotliwości zachorowania m.in. w zależności od płci oraz od pochodzenia etnicznego. Niemal 2-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na PBL zaobserwowano u mężczyzn. Najwyższym współczynnikiem zapadalności spośród badanych grup etnicznych cechuje się rasa kaukaska – zapadalność w latach 2009-2013 wynosiła odpowiednio 6,7 na 100 tys. wśród mężczyzn i 3,5 na 100 tys. wśród kobiet. [51]

Czynniki genetyczne. Zaobserwowano, że występowanie w rodzinie (zwłaszcza wśród krewnych w linii prostej) przypadków zachorowań na nowotwory krwi, w tym samej PBL i/lub chłoniaki niezłośliwe, zwiększa ryzyko zachorowania. Szacuje się, iż ryzyko wystąpienia PBL, w przypadku obciążonej historii rodzinnej, wzrasta 2–8 razy, natomiast w przypadku chorujących na NHL wzrasta 2-krotnie w porównaniu z ogółem populacji. Tak zwana „postać rodzinna PBL”, zdefiniowana poprzez występowanie ≥ 2 przypadków zachorowań na PBL w jednej rodzinie obejmuje około 10% wszystkich zachorowań [80, 81]. Ponadto, zaobserwowano, że pacjenci z obciążoną historią rodzinną w momencie diagnozy są młodsi niż pacjenci z PBL, u których w rodzinie nie odnotowano tego typu zachorowań. [82, 83]

Czynniki środowiskowe. Wśród czynników środowiskowych, sprzyjających wystąpieniu PBL wymienia się:

- ogólną kondycję zdrowotną, np. wcześniejsze przebycie innej choroby nowotworowej, współwystępowanie innych chorób autoimmunologicznych, np. reumatoidalne zapalenie stawów, obecność wrzodów żołądka i dwunastnicy, wcześniejsza cholecystektomia, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C,
- praca w środowisku wiejskim (styczność z azbestem i gumą),
- ekspozycja na substancje chemiczne, np.: petroleum, insektycydy, czynnik pomarańczowy- *Agent Orange*, TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna). [81, 84–89]

Nie stwierdzono zależności pomiędzy zapadalnością na PBL a paleniem papierosów, dietą, spożyciem alkoholu czy poziomem wykształcenia. [90, 91]

2.4. Rozpoznanie i diagnostyka różnicowa

Do rozpoznania PBL niezbędne jest wykonanie morfologii i rozmazu krwi obwodowej oraz immunofenotypizacji limfocytów B. Wykonywanie dodatkowych badań, takich jak: biopsja szpiku, węzłów chłonnych, badań cytochemicznych lub cytogenetycznych oraz badań obrazowych, nie jest konieczne do rozpoznania PBL, niemniej procedury te są użyteczne przy ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz doborze odpowiedniej terapii. W procesie diagnostycznym wykorzystywane są również badania serologiczne pozwalające na potwierdzenie lub wykluczenie zakażeń wirusowych, m.in. zapalenia wątroby typu B i C, zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), HIV. Poniżej zestawiono rodzaje badań wykorzystywanych w diagnostyce PBL (Tabela 6). [20, 27, 80, 92]

Tabela 6.
Badania wykonywane w procesie diagnostycznym przewlekłej białaczki limfocytowej [20, 27, 80, 92]

Badanie	Wynik badania
Konieczne do postawienia diagnozy:	
Morfologia	<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa $>5 \times 10^9/l$ przez ≥ 3 mies. przy braku zdiagnozowanej infekcji • Cytopenia we krwi obwodowej wtórna do zajęcia szpiku przez komórki białaczkowe (zgodnie z klasyfikacją WHO 2016 kryterium niewystarczające do rozpoznania choroby)
Rozmaz	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność zmienionych nowotworowo małych, dojrzałych limfocytów, charakteryzujących się skąpą obwódką cytoplazmy oraz gęstym, grudkowatym jądrem bez widocznych jąderek • Obecność „cieni komórkowych” (<i>smudge cells</i>, <i>Gumprecht nuclear shadows</i>) • Zmienione nowotworowo komórki mogą występować w mieszaninie atypowych limfocytów oraz prolimfocytów stanowiących jednak nie więcej niż 55% limfocytów krwi [80]
Immunofenotypizacja	<ul style="list-style-type: none"> • Koekspresja antygenów: CD5+/CD19+/CD20+/CD23+ • Słaba ekspresja immunoglobulin (Ig) powierzchniowych: IgM i/lub IgD (rzadziej IgG i IgE) • Słaba ekspresja antygenów CD20 i CD79b w porównaniu z normalnymi limfocytami B • Restrykcja lekkiego łańcucha immunoglobulin do kappa lub lambda
Dodatkowe:	
Badania cytogenetyczne	<ul style="list-style-type: none"> • FISH w kierunku aberracji chromosomowych, np. del17p • Analiza molekularna w celu wykrycia mutacji genu IgHV

Badanie	Wynik badania
Inne badania laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspresja antygenów ZAP-70 i CD38 na powierzchni limfocytów • Stężenie markerów sCD3, kinazy tymidynowej, β2-mikroglobuliny
Badania bioptyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsja aspiracyjna: prawidłowa lub zwiększona komórkowość szpiku, zwiększony odsetek limfocytów (zwykle >30%) • Trepanobiopsja: nacieki o charakterze guzkowym, śródmiąższowym, rozlanym lub mieszanym
Badania serologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • W celu potwierdzenia lub wykluczenia zakażeń wirusowych, np. zapalenia wątroby typu B i C, CMV, HIV
Badania obrazowe	<ul style="list-style-type: none"> • Badania ultradźwiękowe lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej

Diagnostyka różnicowa w kierunku PBL polega na wykluczeniu stanów zapalnych w tym infekcji wirusowych, będących przyczyną zwykle przejściowej limfocytozy, np. wirusa Epsteina-Barra (EBV) i CMV, a także innych chorób limfoproliferacyjnych: chłoniaka z małych limfocytów B (*Small lymphocytic lymphoma*, SLL), chłoniaka z komórek płaszczka (*Mantle cell Lymphoma*, MCL), śledzionowego chłoniaka ze strefy brzeżnej (*Splenic marginal zone lymphoma*, SMZL), chłoniaka grudkowego (*Follicular lymphoma*, FL), białaczki włochatokomórkowej (*Hairy cell leukemia*, HCL) oraz białaczki prolimfocytowej B-komórkowej (*B-cell prolymphocytic leukemia*, B-PLL). [80]

PBL i SLL charakteryzuje identyczny profil morfologiczny i immunofenotypowy, przy czym czynnikiem różnicującym obie jednostki chorobowe jest lokalizacja nowotworowo zmienionych komórek, które w przypadku PBL występują głównie we krwi obwodowej i szpiku kostnym, natomiast w przypadku SLL – w węzłach chłonnych. [80] Szczególne znaczenie w diagnostyce różnicowej odgrywa immunofenotypizacja, która umożliwia wykluczenie innych chorób limfoproliferacyjnych, takich jak MCL, SMZL oraz B-PLL. [27] W tabeli poniżej przedstawiono immunofenotyp wybranych chorób limfoproliferacyjnych (Tabela 7).

Tabela 7.
Immunofenotyp limfocytów B w chorobach limfoproliferacyjnych [80]

Ekspresja markera	PBL	SLL	MCL	SMZL	B-PLL
CD19	+	+	+	+	+
CD5	+	+	+	+/-	+/-
CD20	<i>dim</i>	<i>dim</i>	+	+	+
CD23	+	+	-	+/-	-
FMC7	-	-	+	+/-	+
CD200	+	+	-	+/-	+/-
łańcuch lekki	<i>dim</i>	<i>bright</i>	<i>bright</i>	<i>bright</i>	<i>bright</i>
łańcuch ciężki	IgM/IgD	IgM/IgD	IgM/IgD	IgM/IgD	IgM/IgD

dim – niska ekspresja markera lub przeciwi ciała; *bright* – wysoka ekspresja markera lub przeciwi ciała

Nieprawidłowości genetyczne w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej

Jednym z najwcześniej zidentyfikowanych parametrów mających wpływ na przebieg kliniczny PBL jest obecność mutacji w regionie zmiennym genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgVH – *immunoglobulin heavy chain variable genes*). Obecność lub brak mutacji w genach IgVH różnicuje PBL na dwie postacie kliniczne. Postać niezmutowana charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem i agresywnym przebiegiem choroby, a także częstszym występowaniem innych niekorzystnych zaburzeń cytogenetycznych. Z kolei postać zmutowana związana jest ze znacznie lepszym rokowaniem oraz łagodnym przebiegiem, zwykle przez wiele lat nie wymagającym leczenia. [10, 93]

Dzięki postępowi, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie technik biologii molekularnej możliwe było poznanie innych zaburzeń cytogenetycznych w przebiegu PBL, które obecnie w praktyce klinicznej odgrywają rolę markerów predykcyjnych. Obecność nieprawidłowości cytogenetycznych stwierdza się u ok. 80% chorych na PBL i zwykle dotyczą one utraty materiału genetycznego lub jego duplikacji, zdecydowanie rzadziej translokacji. [11, 93] Najbardziej niekorzystnym rokowaniem spośród poznanych nieprawidłowości cechuje się del17p (Rysunek 2) oraz mutacje genów TP53 oraz BIRC3 (Tabela 8). [10, 93–95]

Wykrywanie aberracji cytogenetycznych możliwe jest dzięki zastosowaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH), polegającej na naniesieniu znakowanych fluorescencyjnie sond komplementarnego DNA do poszukiwanych sekwencji DNA w limfocytach, świadczących o występowaniu mutacji. Efekty hybrydyzacji możliwe są do obserwowania w mikroskopie konfokalnym. Obecnie większość wytycznych praktyki klinicznej (ESMO, NCCN) przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z PBL zaleca wykonanie testu w kierunku aberracji cytogenetycznych metodą FISH. [96, 97] Z kolei w przypadku mutacji TP53, pomimo jej istotnego znaczenia w przebiegu PBL, nie są dostępne żadne wystandaryzowane metody oceny, dlatego w praktyce klinicznej nie wykonuje się tego oznaczenia rutynowo. [10]

Rysunek 2.
Delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) [98]

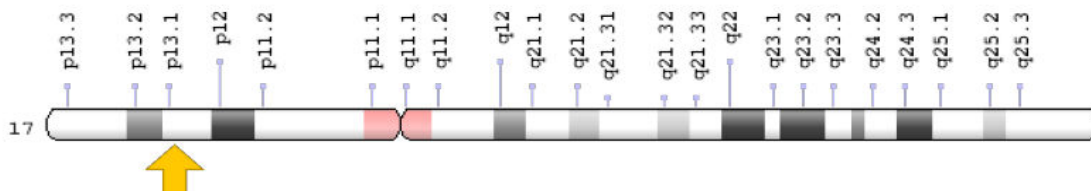


Tabela 8.
Zestawienie najważniejszych aberracji chromosomowych oraz mutacji punktowych występujących w PBL

Rodzaj nieprawidłowości genetycznej	Częstość występowania	Cechy charakterystyczne	Rokowanie	Ref.
Aberracje chromosomowe				
del(17p)13	TN: 3,4-8,5% TE: 17,9-37%	Charakteryzuje się złym rokowaniem oraz opornością na klasyczną chemoimmunoterapię. Zwykle współwystępuje z mutacją genu TP53.	Bardzo złe	[94, 72, 62, 99, 63–65, 68, 69, 100, 70, 71, 73–75]
del(11q)22-23	TN(Z): ok. 25% TN(W): ok. 10%	Charakteryzuje się częstszym występowaniem limfadenopatii, szybką progresją choroby oraz opornością na chemioterapię. Może obejmować geny ATM i BIRC3.	Złe	[62, 72, 94, 101–103]
trisomia 12	ok. 10-20%	Klasyfikowana jako czynnik prognostyczny umiarkowanie złego przebiegu. Aberracja ta jest słabo poznana. Prawdopodobnie związana z mutacjami genów, takich jak: P27, CDK4, HIP1R, MYF6, MDM2 oraz NOTCH1	Umiarkowanie złe	[62, 72, 94, 104, 105]
del(13q)14	TN/TE: ok. 55%	Charakteryzuje się łagodnym przebiegiem. Powoduje delecję genów dla specyficznych microRNA, zaangażowanych w regulację białka BCL-2.	Korzystne	[62, 72, 94, 106–108]
Mutacje punktowe				
TP53	TN: 5-10% TE: 40-50%	Charakteryzuje się bardzo złym rokowaniem, niezależnie od współwystępowania z del17p oraz opornością na leki alkilujące oraz analogi puryn. Przy tej mutacji obserwuje się częstsze współwystępowanie innych mutacji genomowych.	Bardzo złe	[94, 99, 109–111]
BIRC3	TN: 0,05% TE: 25%	Mutacja ta częściej występuje u pacjentów opornych na fludarabinę. Koduje białko należące do kompleksu inhibitorów apoptozy i regulujących czynnik transkrypcyjny NF-κB.	Bardzo złe	[94, 112]
NOTCH1	TN: 8-11% TE: 10-15%	Charakteryzuje się agresywnym przebiegiem klinicznym i zwiększonym ryzykiem transformacji Richtera. Często jest związana z trisomią chromosomu 12. Gen koduje czynnik transkrypcyjny; zaangażowany w regulację transkrypcji genów proliferacji, różnicowania oraz apoptozy komórki. Mutacja zazwyczaj zachodzi w egzonie 34.	Złe	[94, 103, 113, 114]
ATM	12-15%	Charakteryzuje się opornością na chemioterapię.	Złe	[94, 115–117]
SF3B1	TN: 5-7% Z: 20%	Mutacja częściej występuje u pacjentów opornych na fludarabinę i cechuje ją zły przebieg kliniczny. Mutacja ta dotyczy genu kodującego białko kompleksu spliceosomu i zwykle zachodzi w obszarze domeny C-końcowej.	Złe	[94, 118, 119]

TN – pacjenci nieleczeni; TE – pacjenci wcześniej leczeni z oporną lub nawrotową postacią choroby; Z – zaawansowane stadium choroby; W - wczesne stadium choroby

2.5. Obraz kliniczny

PBL to choroba nieuleczalna, a dostępne dzisiaj formy leczenia mają na celu wyłącznie wydłużenie oraz poprawę jakości życia pacjenta (wyjątek stanowi allo-HSCT). [9] Naturalny przebieg choroby i obraz kliniczny pacjentów z PBL jest wysoce różnorodny. U części pacjentów choroba ma przebieg

łagodny i nie wymaga leczenia, a czas przeżycia pacjenta to 10–20 lat (ok. 30% przypadków). U innych pacjentów początkowo łagodny przebieg, zakończony jest okresem ciężkich powikłań oraz zgonem w ciągu 5–10 lat. Z kolei u pozostałych pacjentów choroba przybiera postać agresywną i w ciągu 2–3 lat od momentu rozpoznania kończy się zgonem. [9, 80]

U blisko 30% pacjentów choroba w chwili rozpoznania nie jest związana z żadnymi objawami, a jej rozpoznanie następuje na podstawie rutynowego badania krwi. U pozostałych w zależności od stadium zaawansowania może przebiegać z różnymi i niespecyficznymi objawami, w tym najczęściej występują zmęczenie lub uogólniona limfadenopatia. [10] Z kolei inne objawy kliniczne, takie jak: gorączka (38°C przez co najmniej 2 tyg.), utrata wagi (-10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 mies.), poty nocne, bóle brzucha występują rzadko (u ok. 10% pacjentów) i najczęściej są związane z progresją kliniczną i histopatologiczną. [10, 80]

Najczęstszymi powikłaniami PBL są infekcje, które u blisko połowy chorych stanowią bezpośrednią przyczynę zgonu. Ryzyko wystąpienia infekcji jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku, intensywnie przeleczonych czy z dodatkowymi chorobami współtowarzyszącymi. [10] Jednocześnie większość dostępnych i stosowanych w leczeniu PBL chemioimmunoterapii zwiększa podatność na infekcje. Najczęściej występującymi są bakteryjne infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, dróg moczowych, obserwuje się także zwiększoną podatność na ponowne uaktywnienie zakażeń wirusowych (np. w postaci półpaśca). [80]

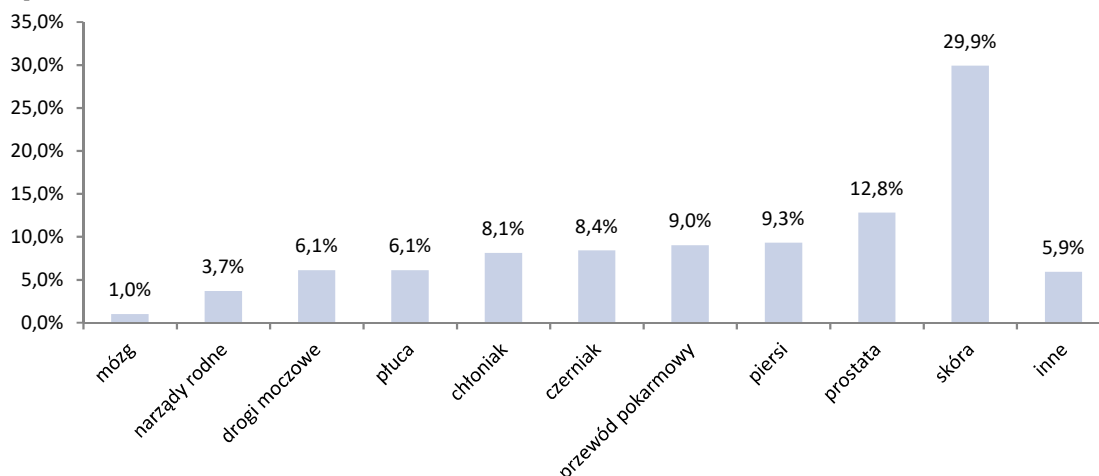
Dodatkowo, u ok. 10–20% pacjentów z PBL w ciągu całego przebiegu choroby może dojść do rozwoju cytopenii o podłożu autoimmunologicznym, w tym głównie autoimmunologicznej anemii hemolitycznej (*Autoimmune haemolytic anaemia*, AIHA) oraz rzadziej występujących: immunologicznej trombocytopenii (*Immune thrombocytopenic purpura*, ITP), wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (*Pure red-cell aplasia*, PRCA) autoimmunologicznej neutropenii. [10, 95]

Istotnym powikłaniem PBL są transformacje do innego typu nowotworu układu chłonnego (transformacja Richtera), które odnotowuje się u 5–15% chorych. Najczęstszym typem transformacji Richtera jest chłoniak z rozlanych dużych komórek B (*Diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), rzadziej występuje typ białaczki prolimfocytowej (B-PLL) oraz chłoniak Hodgkina. [10]

Z uwagi na zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego w PBL obserwuje się 2–7 razy większe ryzyko rozwoju nowotworu wtórnego. [10, 120] Wyniki badania Tsimberidou 2009, obejmującego 2 028 pacjentów z PBL lub chłoniakiem z małych limfocytów B, wskazują że do najczęstszych wtórnych nowotworów należą: nowotwory skóry, prostaty, piersi czy przewodu pokarmowego. [121]

Wykres 10.

Najczęstsze lokalizacje wtórnych nowotworów w trakcie późnego stadium PBL u 551 pacjentów (Tsimberdou, 2009) [121]



2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Z uwagi na heterogenny przebieg choroby, rokowanie w PBL uzależnione jest od różnych czynników, które zwyczajowo dzieli się na trzy główne kategorie: związane z pacjentem, związane z chorobą oraz związane z leczeniem (Tabela 9). Należy zaznaczyć, że ciągle są prowadzone nowe badania mające na celu identyfikację nowych czynników prognostycznych, np. umożliwiających prognozowanie odpowiedzi na leczenie czy wpływających na jej wybór. [80] W niniejszym opracowaniu szczególną uwagę zwrócono na rokowanie zależne od obecności nieprawidłowości cytogenetycznych, w tym zwłaszcza del17p i/lub mTP53 oraz niepowodzenia terapii opartej na inhibitorach BCR.

Tabela 9.
Zestawienie czynników prognostycznych w przebiegu PBL [122]

Czynniki związane z pacjentem	Czynniki związane z chorobą	Czynniki związane z leczeniem
Wiek	Stopień zaawansowania choroby	Rodzaj leczenia i odpowiedź na leczenie
Płeć	Obecność nieprawidłowości cytogenetycznych i biomarkerów	Toksyczność terapii
Sprawność ogólna	Progresja choroby	Obecność choroby resztkowej
Obecność chorób współtowarzyszących		

2.6.1. Rokowanie zależne od nieprawidłowości genetycznych

Rozwój technik biologii molekularnej w sposób szczególny przyczynił się do identyfikacji szeregu czynników genetycznych (aberracji chromosomowych, mutacji punktowych), które posiadają istotne znaczenie w określeniu rokowania pacjentów z PBL.

Niewątpliwie przełomowa pod tym względem okazała się praca Döhnera i wsp. z 2000 roku, w ramach której za pomocą metody FISH zidentyfikowano nieprawidłowości chromosomalne oraz ustalono ich znaczenie prognostyczne. [11] Obecność aberracji chromosomowych potwierdzono u 82% (268/325 pacjentów) chorych z PBL (248/325 to pacjenci wcześniej nieleczeni). Najczęściej obserwowano

del13q, nieco rzadziej del11q, trisomię 12 i del17p. Mediana przeżycia dla całej badanej populacji wynosiła 108 mies., przy czym wykazano silną korelację pomiędzy czasem przeżycia pacjentów a rodzajem nieprawidłowości chromosomalnej. Najlepsze rokowanie dotyczyło pacjentów z del13q, nieco gorsze było dla trisomii 12 oraz dla prawidłowego kariotypu, natomiast najgorszą prognozę mieli chorzy z del17p (Tabela 10, Wykres 11). Dodatkowo wykazano, iż chorzy z del17p oraz del11q charakteryzowali się cięższym przebiegiem i bardziej zaawansowaną postacią choroby niż pozostali pacjenci. Przebiegowi choroby u pacjentów z del17p na ogół towarzyszyły objawy takie jak: gorączka, nocne poty czy utrata masy ciała oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. [11]

Szczególne niekorzystne rokowanie pacjentów obciążonych del17p potwierdzają wyniki innej pracy opublikowanej w 2011 roku przez Badoux i wsp., którzy dokonali oceny skuteczności terapii FCR u 284 pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych opcji terapeutycznych. Oszacowana w badaniu mediana przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji dla populacji uwzględnionej w badaniu wynosiła odpowiednio 46,7 mies. i 20,9 mies., przy czym znacznie gorsze wyniki obserwowano u pacjentów obciążonych niekorzystnymi nieprawidłowościami chromosomalnymi, w tym zwłaszcza z del17p, w przypadku której mediana OS wynosiła 10 mies., a mediana PFS – 5 mies. (Wykres 12). [123]

W badaniu CLL4 wykazano, że pacjenci z mutacją TP53 cechują się gorszym rokowaniem zarówno pod względem przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji. Mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych obciążonych mutacją TP53 była znamienne niższa niż u osób bez tej mutacji (29,2 mies. vs 84,6 mies.; $p < 0,001$). Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 23,3 mies. vs 62,2 mies. ($p < 0,001$). [30]

Tabela 10.
Hierarchiczny model aberracji chromosomowych na podstawie pracy Döhnera 2000 [11]

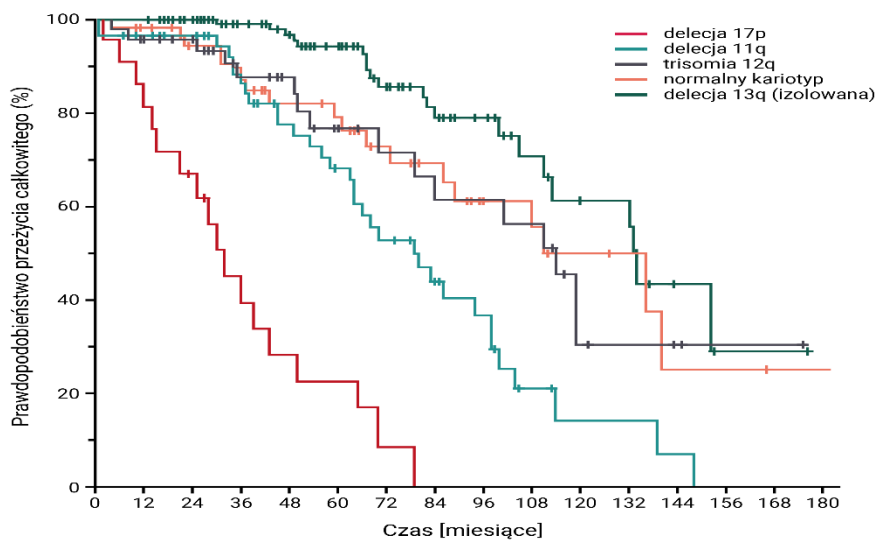
Aberracja*	Liczba pacjentów n (%)	Mediana OS
del17p	23 (7)	32 mies.
del11q	56 (17)	79 mies.
trisomia 12q	47 (14)	114 mies.
prawidłowy kariotyp	57 (18)	111 mies.
del13q	117 (36)	133 mies.
różne nieprawidłowości (w tym trisomia 3q i 8q, del6q, translokacja 14q32)	25 (8)	NR

NR – Nie osiągnięto

*Powyższe kategorie zdefiniowano jako: pacjenci z del17p, pacjenci z del11q ale bez del17p, pacjenci z trisomią 12q ale bez del17p i del11q, pacjenci z prawidłowym kariotypem, pacjenci z del13q – postać izolowana, pacjenci z różnymi nieprawidłowościami, których nie udało się przyporządkować do wcześniej wymienionych kategorii.

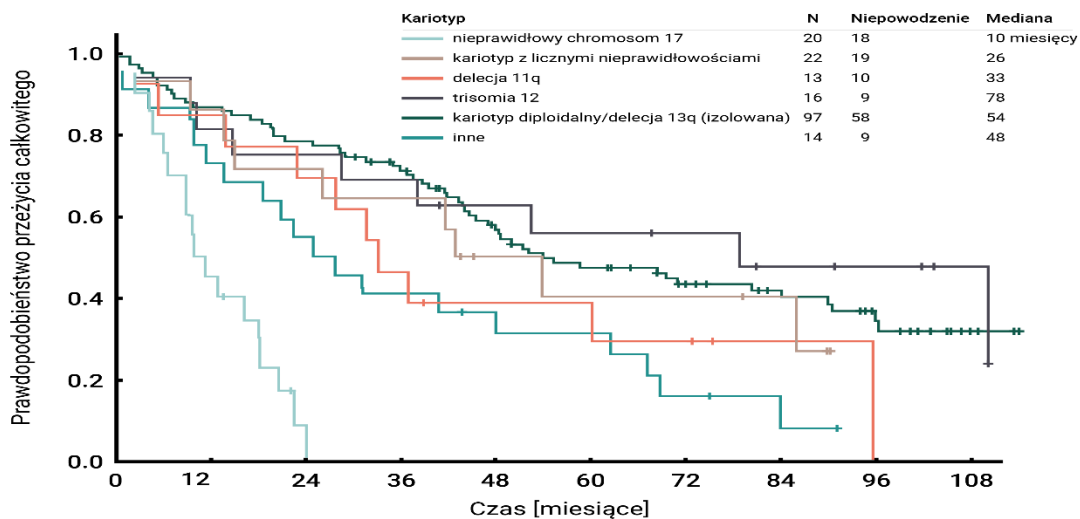
Wykres 11.

Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL w większości wcześniej nieleczonych z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Döhner 2000 [11]



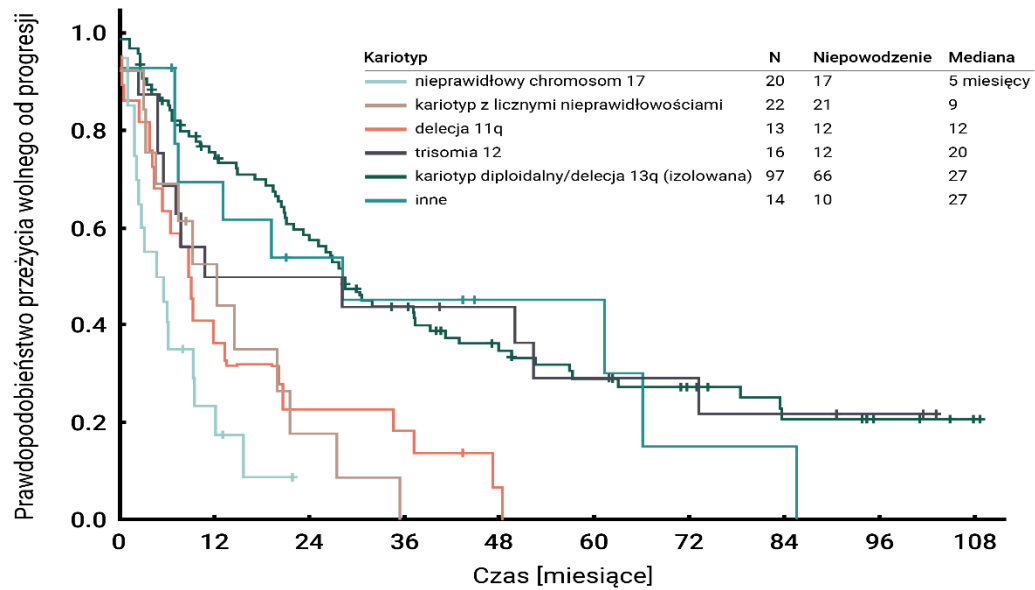
Wykres 12.

Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL leczonych FCR z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [123]



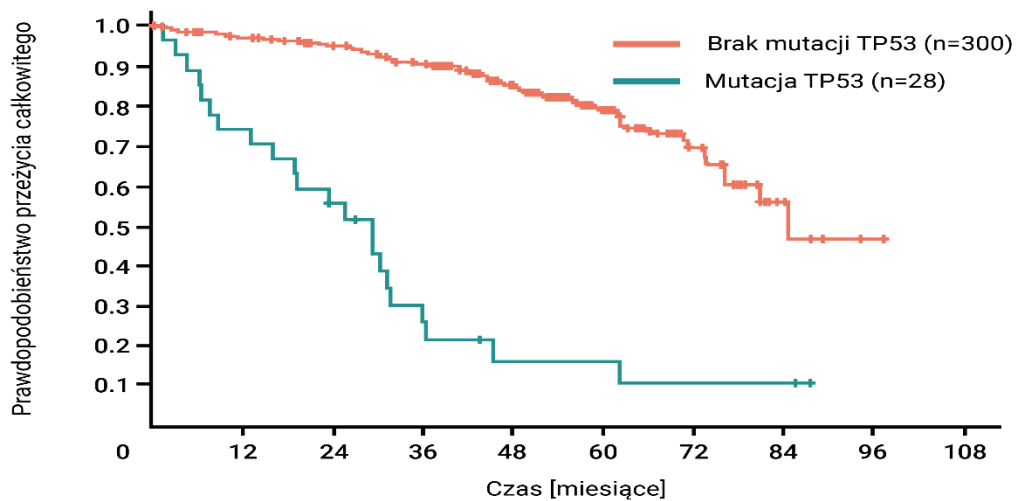
Wykres 13.

Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PBL leczonych FCR z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [123]



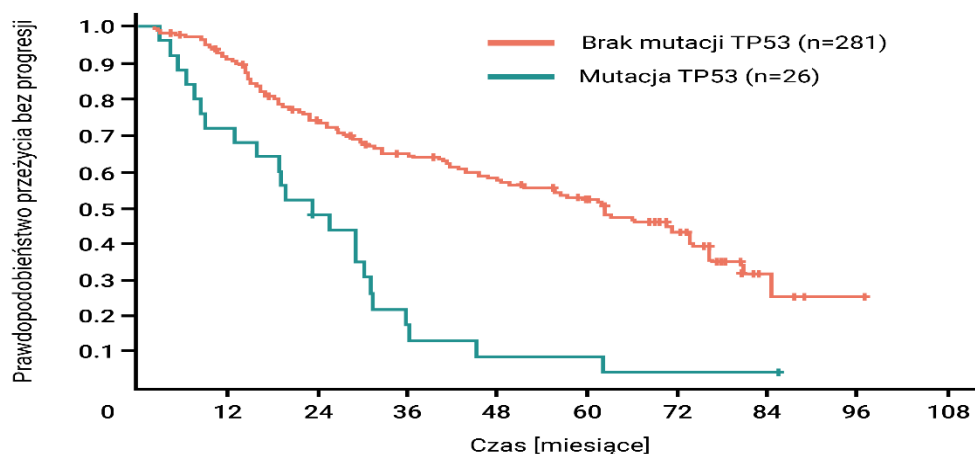
Wykres 14.

Krzywa przeżycia całkowitego u pacjentów z PBL w zależności od obecności mutacji TP53 na podstawie pracy Zenz 2010 [30]



Wykres 15.

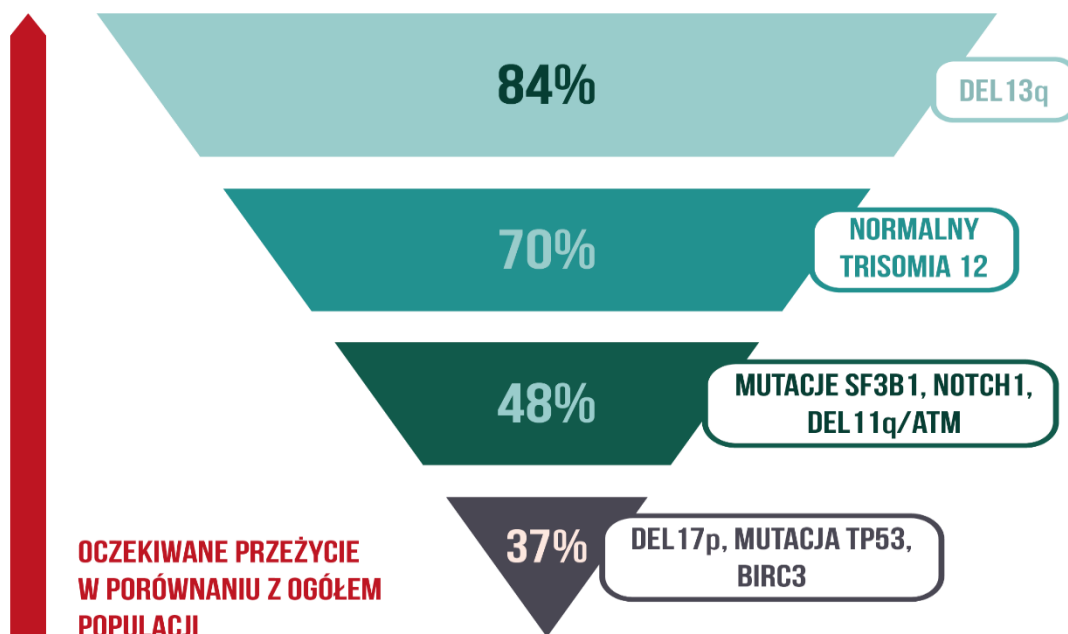
Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PBL w zależności od obecności mutacji TP53 na podstawie pracy Zenz 2010 [30]



Obok opisanych powyżej nieprawidłowości genetycznych należy wymienić także obecność mutacji punktowych: NOTCH1, SF3B1, BIRC3, ATM; markerów immunofenotypowych: ZAP-70, CD38 oraz brak mutacji genów IgHV, które korelują z pogorszeniem rokowania pacjentów z PBL (Rysunek 3).

Rysunek 3.

Przewidywany czas przeżycia pacjentów z PBL z uwzględnieniem mutacji i aberracji cytogenetycznych w porównaniu z populacją ogólną. Przewidywany czas przeżycia oszacowano w 10-letniej perspektywie [124]



2.6.2. Rokowanie zależne od niepowodzenia terapii BCRi

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy niepowodzenie wcześniejszej terapii uważane jest za jeden z istotnych czynników rokowniczych, korelujących ze skróceniem czasu przeżycia ogólnego pacjentów. Analiza danych z badania CLL8, w którym oceniano skuteczność terapii FC vs FCR wskazuje, że mediana przeżycia całkowitego była skorelowana z czasem trwania remisji i wynosiła:

- 13,1 mies. w przypadku, gdy remisja trwała krócej niż 12 mies.,
- 20,3 mies. w przypadku, gdy czas trwania remisji mieścił się w zakresie od 12 do 24 mies.,
- 44,6 mies. w przypadku, gdy remisja trwała dłużej niż 24 mies. [111]

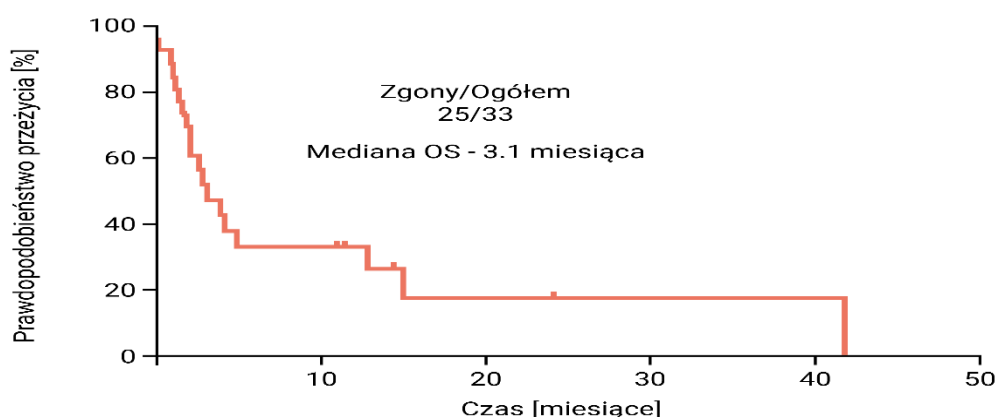
Wysoka skuteczność inhibitorów BCR znacznie poprawiła perspektywy przeżycia pacjentów z PBL, szczególnie w grupach dotychczas źle rokujących, słabo odpowiadających na standardowe leczenie chemioimmunoterapią. Terapia ta, pomimo niewątpliwego postępu w leczeniu PBL, nie rozwiązała w pełni problemu leczenia PBL. Nadal pozostaje spora grupa osób, u których BCRi nie mogą być zastosowane (z powodu przeciwwskazań) lub nie zapewniają długotrwałej kontroli choroby. W głównych badaniach klinicznych dla idelalizybu i ibrutynibu przeprowadzonych w populacji z nawrotową lub oporną PBL odsetek pacjentów przerywających terapię wynosił odpowiednio 19% i 50%, zaś głównymi powodami zaprzestania leczenia były progresja (idealizyb 5%, ibrutynib 24%) i wystąpienie zdarzeń niepożądanych (idealizyb 5%, ibrutynib 15%). [21, 22]

W związku z powyższym, w miarę upływu czasu, coraz większym wyzwaniem staje się postępowanie z chorymi, u których wystąpiło niepowodzenie terapii inhibitorami BCR. W pracy opublikowanej w 2015 roku przez Jain i wsp. analizowano przyczyny przerwania terapii BCRi oraz oceniano przeżycie pacjentów przerywających terapię BCRi. Spośród 127 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych dla ibrutynibu terapię przerwało 33 chorych z powodu transformacji choroby, progresji, HSCT, zdarzeń niepożądanych i innych. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów po przerywaniu leczenia wynosiła 3,1 mies. (Wykres 16), co wskazuje na bardzo złe rokowanie tej grupy pacjentów. [12] Podobne rezultaty otrzymano w pracy opublikowanej w 2015 roku przez Maddocks i wsp., w której także analizowano dane pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących ibrutynibu. Spośród 308 chorych terapię przerwało 76 pacjentów, w tym 45 osób z powodów niezwiązanych z progresją oraz 31 osób z powodu progresji. Mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów przerywających terapię z powodów innych niż progresja wynosiła 8 dni u pacjentów z infekcją i 238 dni u pozostałych chorych (AE/inne przyczyny), natomiast mediana przeżycia w grupie przerywającej leczenie z powodu progresji wynosiła 3,5 mies. w przypadku transformacji Richtera oraz 17,6 mies. z powodu innego rodzaju progresji (Wykres 17, Wykres 18). [13]

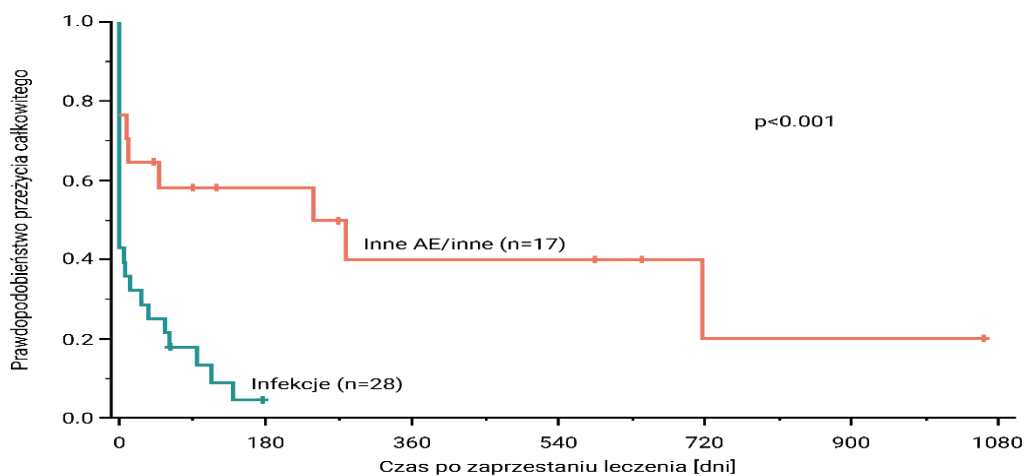
W badaniu Mato 2016 analizowano 178 pacjentów z ośrodków zlokalizowanych w USA, którzy przerwali leczenie BCRi (ibrutynib, n = 143, idelalizyb, n = 35). Głównymi powodami zaprzestania terapii były: toksyczność, progresja choroby oraz transformacja Richtera. Mediana przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji szacowana od momentu rozpoczęcia pierwszej terapii BCRi wynosiła odpowiednio 29 mies. i 10,5 mies. Biorąc pod uwagę przyczyny przerwania

terapii BCRi najkrótszą medianą przeżycia wolnego od progresji charakteryzowali się pacjenci, u których doszło do wystąpienia transformacji Richtera – 6 mies. oraz pacjenci z progresją – 8 mies. Mediana przeżycia wolnego od progresji dla pacjentów przerywających leczenie z powodu nietolerancji BCRi wynosiła 10 mies. (Wykres 19). Podobne zależności pomiędzy grupami wyodrębnionymi ze względu na przyczynę zaprzestania leczenia BCRi obserwowano w przypadku krzywych przeżycia całkowitego, gdzie najkrótszą medianę odnotowano wśród pacjentów z transformacją Richtera (Wykres 19). [14]

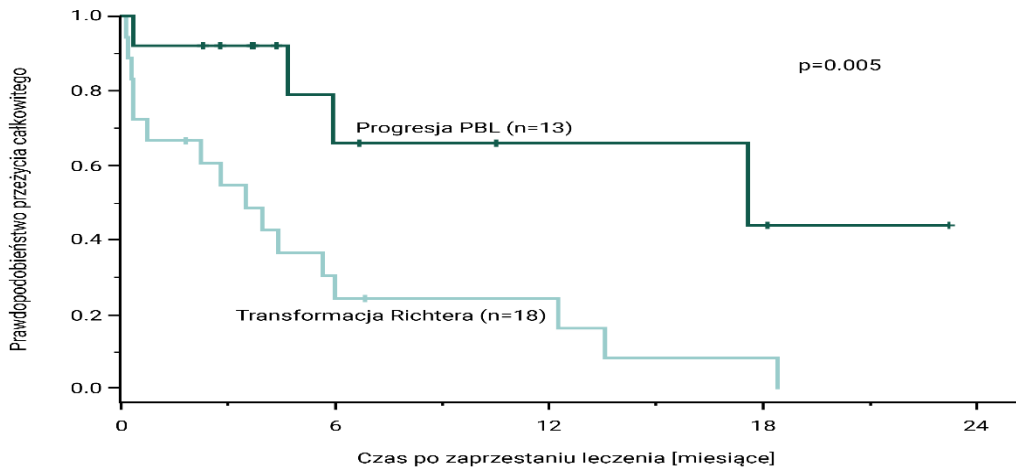
Wykres 16.
Krzywa przeżycia całkowitego pacjentów po zakończeniu leczenia ibrutynibem na podstawie pracy Jain 2015 [12]



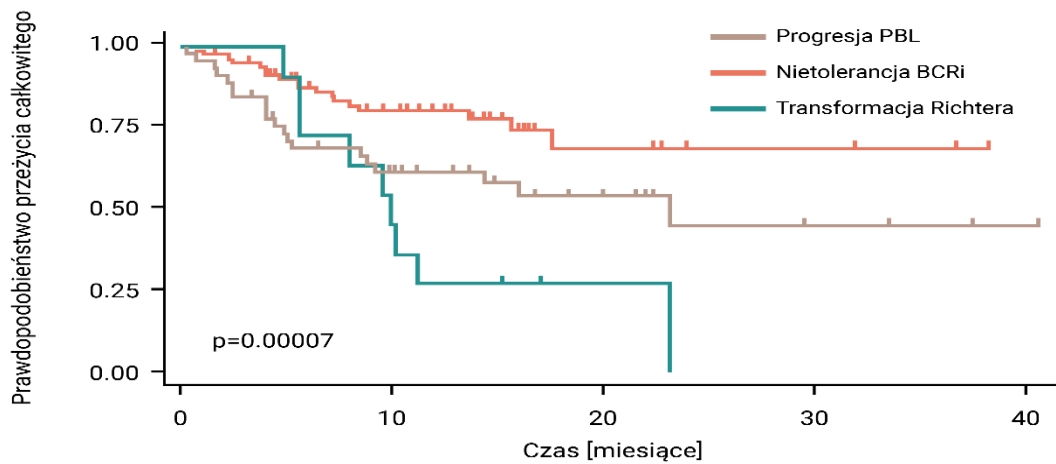
Wykres 17.
Krzywa przeżycia pacjentów z PBL, którzy przerwali terapię ibrutynibem z powodów innych niż progresja choroby na podstawie pracy Maddocks 2015 [13]

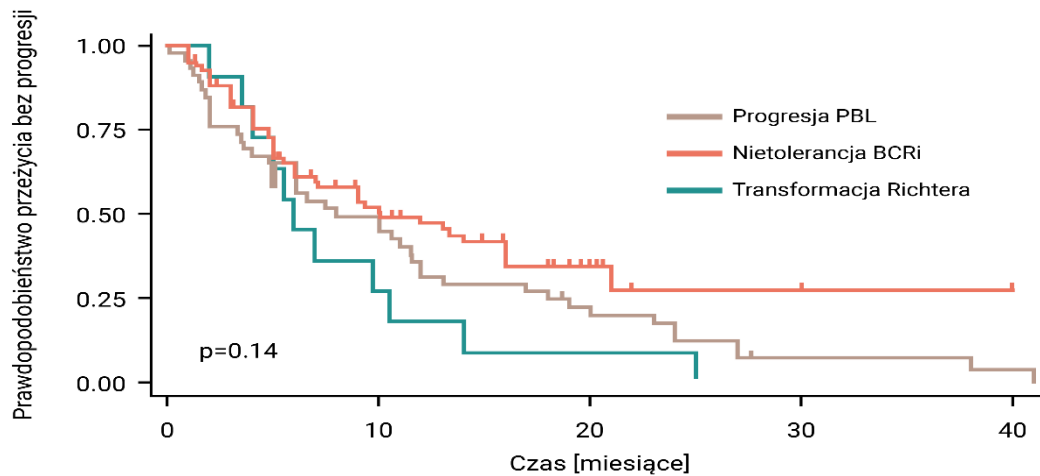


Wykres 18.
Krzywa przeżycia pacjentów z PBL, którzy przerwali terapię ibrutynibem z powodu progresji choroby na podstawie pracy Maddocks 2015 [13]



Wykres 19.
Krzywa przeżycia całkowitego u pacjentów przerywających terapię BCRi na podstawie pracy Mato 2016 [14]



Wykres 20.**Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów przerywających terapię BCRI na podstawie pracy Mato 2016 [14]****2.7. Ocena stopnia zaawansowania choroby**

Do oceny stopnia zaawansowania choroby powszechnie używane są dwie skale: skala wg Rai'a oraz skala wg Binet'a, oparte o badania morfologiczne krwi oraz badania fizykalne. Oryginalna skala Rai'a, utworzona w 1975 r., składa się z pięciu stopni (0–IV), natomiast jej zmodyfikowana wersja z 1987 r., kategoryzuje pacjentów w zależności od poziomu ryzyka (niskie, średnie i wysokie). W przypadku skali Binet'a, przydział do grup uzależniony jest od liczby regionów (głowa i szyja, pacha, pachwina, śledziona, wątroba) zajętych naciekami limfocytarnymi (Tabela 11). Ocena stopnia zaawansowania stanowi najważniejsze kryterium decydujące o rozpoczęciu leczenia (Tabela 12). Pacjenci z PBL w stadium zaawansowania opisywanym przez kategorię A skali Binet'a oraz pacjenci z tzw. grupy niskiego ryzyka – Rai 0, charakteryzują się najdłuższym czasem przeżycia wynoszącym co najmniej 10 lat (Wykres 21). [9]

W ostatnich latach opracowano również nowsze skale zaawansowania i rokowania w PBL, uwzględniające czynniki molekularne. Jednym z takich narzędzi jest skala stworzona przez *German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group* (GCLLSG), w której przy ocenie stanu pacjenta brane są pod uwagę czynniki cytogenetyczne (obecność del17p czy del(11q)) oraz laboratoryjne (poziom kinazy tyminy i $\beta 2$ -mikroglobuliny), a także płeć, wiek i ogólny stan zdrowia wg skali ECOG (Tabela 13). [125] Oszacowane wg tej skali 5-letnie przeżycie wynosi 95% w grupie niskiego ryzyka, oraz 19% w grupie bardzo wysokiego ryzyka (Wykres 22). [125]

Tabela 11.
Skale oceny stopnia zaawansowania PBL [10, 96]

Stopień zaawansowania	Charakterystyka	Odsetek chorych w momencie diagnozy
Skala wg Rai'a		
0	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l	30%
I	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i limfadenopatia	25%
II	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i spleno-, i/lub hepatomegalia	25%
III	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i hemoglobina <11 g/dl	10%
IV	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i małopłytkowość >100 g/l	10%
Zmodyfikowana skala wg Rai'a		
Niskie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l	30%
Pośrednie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia	50%
Wysokie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i hemoglobina <11 g/dl, i/lub małopłytkowość (<100 g/l)	20%
Skala wg Binet'a		
A	Zajęcie do 2 obszarów tkanki chłonnej	60%
B	Zajęcie więcej niż 2 obszarów tkanki chłonnej	30%
C	Hemoglobina <10 g/dl i/lub małopłytkowość <100 g/l	10%

Tabela 12.
Sposób postępowania z pacjentem w zależności od stadium zaawansowania PBL [27]

Stadium	Prowadzenie
Wczesne stadium (Rai 0, Binet A)	Monitorowanie stadium choroby bez otrzymywania aktywnej terapii
Średnie stadium (Rai I i II, Binet B)	Monitorowanie stadium choroby bez otrzymywania aktywnej terapii
Zaawansowane stadium (Rai III i IV, Binet C)	Wymagana terapia

Wykres 21.
Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z PBL w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg skali Rai'a i Binet'a

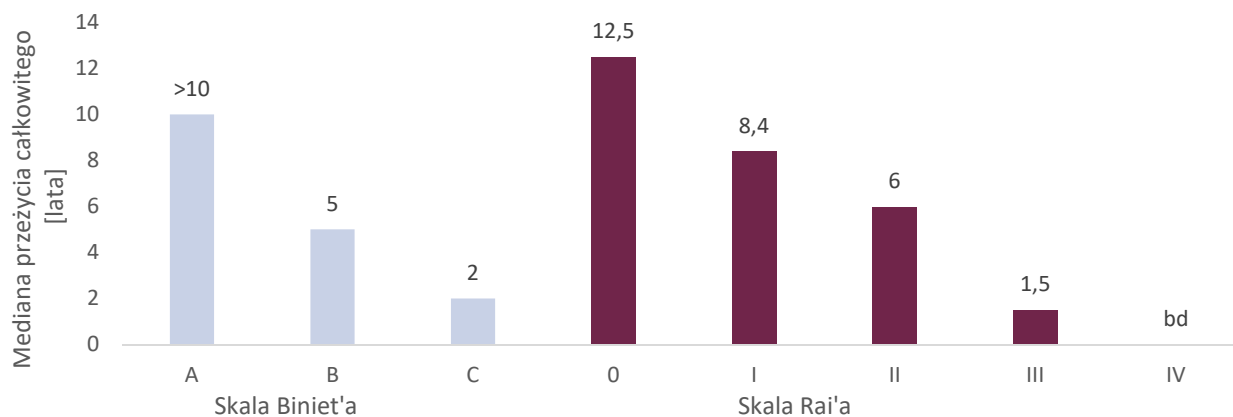
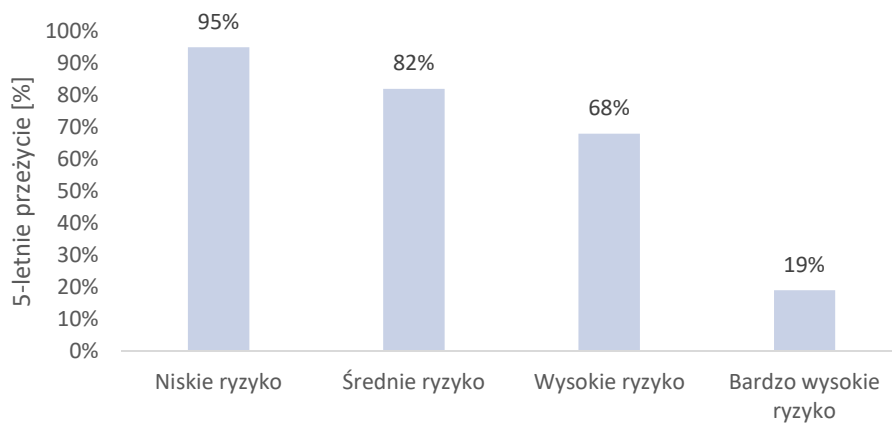


Tabela 13.
Skala oceny stopnia zaawansowania PBL wg GCLLSG [125]

Parametr	Punktacja
Delecja 17p	6
Kinaza tymidynowa osocza >10 U/l	2
β2–makroglobulina >3,5 mg/l	2
β2–makroglobulina 1,7 – 3,5 mg/l	1
Niezmutowany gen zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgHV)	1
Wynik w skali ECOG >0	1
Delecja 11q	1
Płeć męska	1
Wiek >60 lat	1

Wynik		
Stopień zaawansowania i kategoria ryzyka	Punktacja	Odsetek chorych w momencie diagnozy
Niska	0–2	25%
Średnia	3–5	38%
Wysoka	6–10	34%
Bardzo wysoka	11–14	4%

Wykres 22.
Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL wg skali GCLLSG [125]



2.8. Leczenie

Obecnie w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej możliwe jest zastosowanie następujących metod terapeutycznych:

- leczenie farmakologiczne:
 - terapia celowana,
 - immunoterapia,

- chemioterapia / chemioimmunoterapia,
- radioterapia,
- przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Pomimo różnorodnych metod terapeutycznych obecnie jedyną opcją dającą szansę na całkowite wyleczenie jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, przy czym jest to metoda dostępna jedynie dla nielicznej grupy pacjentów z PBL (szczegóły opisano poniżej). Dlatego podstawowym celem leczenia dla większości pacjentów z PBL jest wydłużenie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego. [1] W tabeli poniżej zestawiono najczęściej stosowane leki w leczeniu PBL (Tabela 14).

Tabela 14.
Zestawienie leków najczęściej stosowanych w leczeniu PBL z podziałem na grupy

Grupa leków	Preparaty
Leki alkilujące (A)	chlorambucyl, cyklofosfoamid, bendamustyna ^a
Analogi puryn (AP)	fludarabina, kladrybina, pentostatyna, bendamustyna ^a
Przeciwciała monoklonalne (AB)	alemtuzumab, rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab
Kortykosteroidy (GKS)	prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon
Inhibitory BCR (BCRi)	ibrutinib, idelalizyb
Inhibitor BCL-2	wenetoklaks

a) Bendamustyna ze względu na budowę chemiczną wykazuje właściwości zarówno związków alkilujących, jak i analogów puryn.

Chemioterapia / Chemioimmunoterapia

Chemioterapia to forma leczenia, w ramach której zniszczeniu ulegają zarówno komórki nowotworowe jak i zdrowe komórki organizmu, a najistotniejszym ograniczeniem tej formy terapii jest szeroki zakres działań niepożądanych występujących u pacjenta. W przypadku leczenia PBL w ramach chemioterapii najczęściej stosuje się analogi puryn lub leki alkilujące a także glikokortykosteroidy, rzadziej inne leki takie jak: doksorubicyna, winkrystyna czy etopozyd. Chemioterapia może być podawana w formie monoterapii jak i terapii skojarzonej, najczęściej w cyklach kilkutygodniowych. Analogami puryn wykazującymi największą aktywność w PBL są: fludarabina, kladrybina oraz pentostatyna, z kolei spośród leków alkilujących: chlorambucyl i cyklofosfamid. W leczeniu PBL wykorzystuje się także bendamustynę – lek którego mechanizm działania obejmuje właściwości analogów puryn i leków alkilujących. [16] W leczeniu PBL szczególną rolę odgrywa podawanie chemioterapii w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi, tzw. chemioimmunoterapia. Wyniki badań klinicznych wskazują na istotny efekt kliniczny połączenia związków chemicznych z przeciwciałami monoklonalnymi – powszechnie stosowanym jest schemat FCR, który uważany jest za złoty standard I-linii leczenia młodszych pacjentów z PBL w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób współtowarzyszących (głównie I-linia leczenia). Chemio i chemioimmunoterapia mają ograniczoną skuteczność kliniczną zwłaszcza u pacjentów z del(17p) i/lub mTP53. [16]

Immunoterapia

Immunoterapia jest to forma leczenia, której istotą jest aktywacja układu immunologicznego w celu nasilenia naturalnych mechanizmów obrony przeciwnowotworowej organizmu. W przypadku PBL najczęściej wykorzystywaną metodą immunoterapii jest stosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenom nowotworu. Ze względu na antygen, który rozpoznają przeciwciała monoklonalne, wyróżnia się następujące grupy przeciwciał wykorzystywanych w leczeniu PBL:

- *CD-20* – czyli przeciwciała monoklonalne rozpoznające białko powierzchniowe CD-20; do tej grupy należą: rytuksymab, obinutuzumab i ofatumumab. [16]
- *CD-52* – czyli przeciwciała monoklonalne rozpoznające białko powierzchniowe CD-52, do tej grupy należy alemtuzumab, który wykazuje aktywność zarówno u pacjentów nieleczonych, jak i opornych na wcześniejsze terapie. Alemtuzumab w połączeniu w glikokortykosteroidami wykazuje wysoką skuteczność w przypadku chorych z del(17p). Jednakże ze względu na silne działanie immunosupresyjne, terapia ta wiąże się ze znacznym narażeniem na zakażenia oportunistyczne. Od 2012 r. alemtuzumab nie jest dostępny we wskazaniu obejmującym PBL i co za tym idzie jego wykorzystanie w leczeniu PBL jest silnie ograniczone. [16, 126]

Terapie celowane

Dzięki rozwojowi metod biologii molekularnej oraz postępowi jaki dokonał się w zakresie rozumienia patomechanizmów PBL, możliwe było wprowadzenie do leczenia nowych cząsteczek o działaniu ukierunkowanym na komórki nowotworowe, tzw. terapia celowana. Przykładem tego typu cząsteczek są leki będące inhibitorami receptorów limfocytów B (BCR, *B-Cell Antigen Receptor*) oraz będące inhibitorami antyapoptotycznego białka BCL-2. Obecnie w leczeniu PBL zarejestrowane są dwie cząsteczki: idelalizyb, stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem oraz ibrutynib stosowany w monoterapii. Oba leki cechują się potwierdzoną skutecznością kliniczną w leczeniu PBL w tym także w leczeniu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, a więc pacjentów z del(17p) i/lub mTP53. [16, 127, 128] Obecnie jedynym zarejestrowanym inhibitorem BCL-2 jest wenetoklaks. [23] Lek ten stosowany jest w monoterapii i wykazuje skuteczność kliniczną w populacji z del(17p) i/lub mTP53, u których stosowanie inhibitorów BCR jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, a także u pacjentów bez del(17p), u których wystąpiło jednocześnie niepowodzenie chemioimmunoterapii oraz BCRi.

Nowe cząsteczki w badaniach klinicznych

W ostatnim czasie powstało wiele nowych cząsteczek o odmiennych mechanizmach działania, które obecnie są oceniane w badaniach klinicznych u chorych na PBL. Wśród nich należy wymienić: akalabrutynib, selineksor, otreltuzumab, lenalidomid, MOR208, duwelisib. [16]

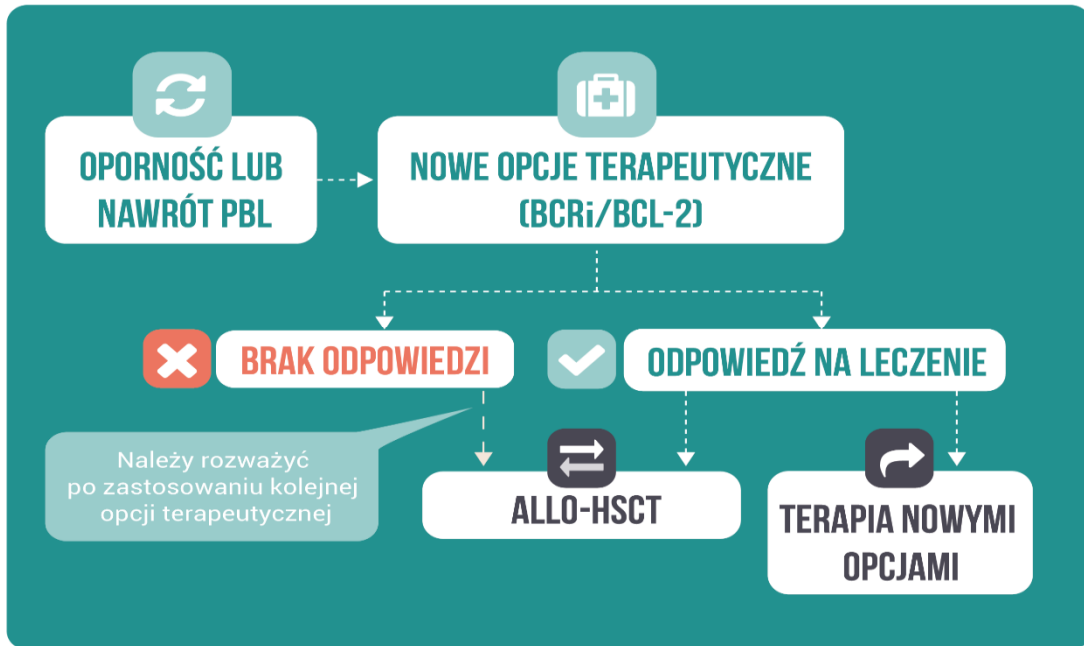
Radioterapia

Metoda leczenia przeciwnowotworowego polegająca na wykorzystaniu promieniowania jonizującego. W leczeniu PBL wykorzystywana rzadko, a jeśli to zwykle w celu zmniejszenia powiększonych węzłów chłonnych lub zmian nowotworowych zlokalizowanych w miejscach utrudniających funkcjonowanie organizmu. [129]

Przeszczerpienie komórek macierzystych (HSCT)

Obecnie jedyną metodą terapeutyczną dającą szansę na całkowite wyleczenie jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Ze względu na typ dawcy wyróżnia się przeszczepienie: autogeniczne (auto-HSCT) oraz allogeniczne (allo-HSCT). W pierwszym przypadku komórki przeszczepiane pochodzą od pacjenta, natomiast w drugim od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego. Szczególnym typem allo-HSCT jest przeszczepienie syngeniczne, gdy komórki pochodzą od dawcy, będącego jednocześnie bliźniakiem jednojajowym biorcy. [17, 130] Źródłem komórek macierzystych najczęściej jest krew obwodowa lub szpik kostny, rzadziej krew pępowinowa. [17, 130] Wskazanie do HSCT oraz wybór dawcy są określane w oparciu o rozpoznanie, w tym podtyp choroby, czynniki ryzyka, stan ogólny i wiek pacjenta. Uważa się, że allo-HSCT jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną niż auto-HSCT w przypadku leczenia PBL, co wynika z faktu, że wśród przeszczepianych komórek macierzystych nie występują komórki nowotworowe. [96, 130–132] Istotnym ograniczeniem allo-HSCT jest wysoka toksyczność oraz śmiertelność zależna od procedury, która wynosi ok. 20-50%. [10] Z tego względu preferowaną metodą jest allo-HSCT z niepełnym kondycjonowaniem (RIC, *reduced-intensity conditioning*), które pozwala na redukcję ryzyka zgonu o 20%. Skuteczność metody RIC allo-HSCT, oszacowana w badaniu CLL3X wyrażona odsetkiem 4-letnich przeżyć wynosiła 65%, niezależnie od obecności czynników o negatywnym rokowaniu cytogenetycznym. [133] Za górną granicę wieku dla allo-HSCT przyjmuje się 55 lat, a dla RIC allo-HSCT 70 lat. [10, 17, 130, 134, 135] Biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka oraz dostępność innych skutecznych opcji terapeutycznych w ostatnim czasie zmianie uległy zalecenia dotyczące wskazań do wykonania allo-HSCT. Europejska Grupa Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, *European Society of Blood and Marrow Transplantation*) we współpracy z ESMO rekomenduje wykonanie allo-HSCT u pacjentów z szybkim nawrotem po chemioimmunoterapii i/lub z del17p lub mTP53, którzy uzyskali remisję (całkowitą lub częściową) w wyniku leczenia inhibitorami BCR lub BCL-2, a także u chorych z niepowodzeniem po wielu liniach leczenia. [96, 131] W przypadku uzyskania remisji w trakcie leczenia inhibitorami BCR lub BCL-2 postępowaniem alternatywnym do allo-HSCT jest kontynuacja leczenia (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z grup wysokiego ryzyka na podstawie zaleceń EBMT/ERIC i ESMO w odniesieniu do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych



3. ANALIZA WYTYCZNYCH

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 15 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne odnośnie PBL (Tabela 15). Spośród odnalezionych dokumentów, 3 dokumenty (PTHiT/PALG-CLL, ESMO, NCCN) uwzględniały wenetoklaks, który został zarejestrowany w Europie w grudniu 2016 roku. W niniejszym opisie zwrócono szczególną uwagę na rekomendacje (w tym zwłaszcza polskie i europejskie) wydane odnośnie populacji objętej wskazaniem preparatu wenetoklaks, a więc po niepowodzeniu terapii BCRi.

Tabela 15.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu PBL

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTHiT/PALG-CLL (Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów i Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w PBL	2014 ^a /2016	[16, 18]
Wytyczne zagraniczne			
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL i SLL	2015/2016	[96, 131]
BCSH (British Committee for Standards in Haematology)	Wstępne zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL (na podstawie tzw. <i>interim statement</i>)	2015	[136]
NICE^b (National Institute for Clinical Excellence)	Zalecenia dotyczące stosowania fludarabiny w I linii leczenia PBL	2007	[137]
	Zalecenia dotyczące stosowania fludarabiny w II linii leczenia PBL	2001	[138]
	Zalecenia dotyczące stosowania rytuksymabu w I linii leczenia PBL	2009	[139]
	Zalecenia dotyczące stosowania ofatumumabu w leczeniu PBL odpornej na fludarabinę i alemtuzumab	2010	[140]
	Zalecenia dotyczące stosowania rytuksymabu w leczeniu odpornej/nawrotowej PBL	2010	[141]
	Zalecenia dotyczące stosowania bendamustyny w I linii w leczeniu PBL	2011	[142]
	Zalecenia dotyczące stosowania idelalazybu w leczeniu PBL	2015	[143]
	Zalecenia dotyczące stosowania obinutuzumabu w I linii leczenia PBL	2015	[144]
	Zalecenia dotyczące stosowania ofatumumabu w I linii leczenia PBL	2015	[145]
	Zalecenia dotyczące stosowania ibrutynibu w leczeniu PBL	2016	[146]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w PBL	2016 (na rok 2017)	[97]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
AHS (Alberta Health Services)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL	2015	[147]

a) Wytyczne aktualne w zakresie diagnostyki, czynników prognostycznych, oraz pozostałych zagadnień z wyjątkiem zaleceń terapeutycznych, których zaktualizowana wersja została opublikowana w dokumencie z 2016 roku.
 b) Brak kompleksowych wytycznych odnośnie leczenia PBL, przedstawiono rekomendację dla poszczególnych opcji terapeutycznych (*Single Technology Appraisal*)

W każdym przypadku nowo rozpoznanej PBL cele terapii muszą być indywidualnie dostosowane dla każdego pacjenta. Mogą obejmować zmniejszenie guza, zmniejszenie objawów, poprawę jakości życia, spowolnienie progresji choroby i przedłużenie życia. U większości chorych podstawowym celem terapeutycznym jest uzyskanie i utrzymanie całkowitej remisji oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. [1] U każdego nowo zdiagnozowanego pacjenta z PBL decyzja o wyborze odpowiedniego rodzaju terapii jest indywidualnie rozpatrywana i zależy od spodziewanego czasu przeżycia. Przy wyborze właściwego rodzaju leczenia należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

- stan wydolności fizycznej, np. wg klasyfikacji ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)
- obecność chorób współistniejących, ocenianych wg klasyfikacji CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*),
- stan wydolności ważnych dla życia narządów,
- wiek kalendarzowy i biologiczny,
- podatność na zakażenia, dostępność leków,
- obecność del17p lub mTP53, potwierdzona przy użyciu metody FISH,
- identyfikacja ewentualnych oporności i/lub nietolerancji względem proponowanych schematów chemioterapii czy chemioimmunoterapii. [16]

Pomimo licznych czynników wpływających na wybór odpowiedniej terapii nadal obowiązują kryteria rozpoczęcia leczenia opracowane przez *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia* (iwCLL) powszechnie akceptowane i stosowane w praktyce klinicznej. Według tych zaleceń leczenie należy rozpocząć u pacjentów, u których choroba jest aktywna lub w zaawansowanym stadium (Rai 0–II z objawami aktywnej choroby oraz III–IV lub Binet A i B z aktywną chorobą oraz C). W przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów rozpoczęcia leczenia, pacjent powinien pozostać pod obserwacją. [10] Obecność del17p i/lub mTP53, a także innych czynników ryzyka, o ile nie wystąpią powyżej zdefiniowane kryteria, nie stanowi podstawy do rozpoczęcia leczenia (PTHIT/PALG-CLL, ESMO). [16, 18, 96, 131]

Postępowanie terapeutyczne w I linii leczenia PBL

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej różnicują swoje zalecenia w zależności od obecności del17p lub mTP53. Według wytycznych praktyki klinicznej u pacjentów bez del17p lub mTP53 w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie schematu FCR, który uznaje się za najskuteczniejszą metodę leczenia PBL i który stanowi standard terapeutyczny zwłaszcza u pacjentów młodych (<65. r.ż.), w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób współtowarzyszących. [16, 18, 96, 97, 131] Podstawą wdrożenia do terapii PBL schematu FCR były wyniki badania CLL8, w którym wykazano istotną statystycznie

przewagę schematu FCR nad FC w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (odpowiednio ORR 90% vs 80%) oraz w zakresie wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego – w 5,9-letnim okresie obserwacji mediana PFS wynosiła 56,8 miesiąca a mediana OS nie została osiągnięta. [67, 148] Ze względu na wysoką toksyczność stosowanie schematu FCR nie jest możliwe u większości pacjentów z PBL, głównie z powodu wieku, gorszego stanu ogólnego czy obecności dodatkowych dolegliwości. Z tego względu u pacjentów starszych i/lub po przebytych infekcjach zaleca się stosowanie schematu BEND+RTX. Z kolei u pacjentów w gorszym stanie ogólnym, tj. pacjentów starszych lub młodszych z istotnymi chorobami współistniejącymi zaleca się podanie CLB w terapii złożonej z anti-CD20 (np. rytuksymabem, ofatumumabem, obinutuzumabem). [16, 18, 96, 131] Dodatkowo wytyczne europejskie w tej grupie pacjentów zalecają stosowanie ibrutynibu. [96, 131]

Z kolei u pacjentów z del17p i/lub mTP53 wytyczne praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia zalecają zastosowanie inhibitorów BCR, tj. ibrutynibu lub idelalazyb w skojarzeniu z rytuksymabem. [16, 18, 96, 97, 131] Zarówno wytyczne polskie jak i europejskie zgodnie z rekomendacjami EMA ograniczają stosowanie idelalazybu w skojarzeniu z rytuksymabem w pierwszej linii leczenia do szczególnych sytuacji klinicznych, tj. do braku alternatywnych opcji terapeutycznych. Polskie wytyczne ze względu na brak dostępności do inhibitorów BCR poszerzają swoje zalecenia o inne opcje terapeutyczne, w tym schemat FCR/CCR u pacjentów młodszych bez chorób współistniejących, a także chlorambucyl w monoterapii lub skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi. Jako dodatkowe opcje wymieniono także alemtuzumab w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz rytuksymab z HDMP. [16, 18] U pacjentów młodych, u których uzyskano remisję choroby należy rozważyć wykonanie allo-HSCT (Tabela 16). [16, 18] Poniżej przedstawiono schemat postępowania u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBL w zależności od obecności del17p lub mTP53 (Rysunek 5).

Postępowanie terapeutyczne w PBL z nawrotem lub opornością

Wskazania do rozpoczęcia kolejnych linii leczenia PBL są takie same jak dla pierwszej linii leczenia, natomiast wybór terapii uzależniony jest od czasu trwania remisji i stanu ogólnego pacjenta. Podobnie jak w przypadku leczenia pierwszej linii wytyczne praktyki klinicznej swoje zalecenia różnicują w zależności od obecności del17p i/lub mTP53. U pacjentów bez del17p i/lub mTP53 przy wystąpieniu tzw. nawrotu późnego, tj. >24 mies. po rozpoczęciu pierwszej linii leczenia zaleca się powtórzenie dotychczasowej terapii lub zastosowanie BEND+RTX, FCR lub CCR (szczegóły Rysunek 5), ponadto wg polskich wytycznych zalecane jest rozważenie udziału pacjenta w badaniu klinicznym. [16, 18, 96, 131] Z kolei u pacjentów z wczesnym nawrotem (≤24 mies. od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii) lub obecnością del17p i/lub mTP53 zalecane jest stosowanie inhibitorów BCR, w tym zwłaszcza ibrutynibu, ponadto wytyczne wskazują na możliwość zastosowania agonisty BCL-2 – wenetoklaksu (w tym także w badaniach klinicznych). [16, 18, 96, 97, 131] W przypadku pacjentów bez del17p i/lub mTP53 w dobrym stanie ogólnym można zastosować także BEND+RTX, CCR, zredukowany FCR (schemat FCR o obniżonej dawce fludarabiny i cyklofosfamidu). [16, 18, 96, 131] Polskie wytyczne ze

względu na brak dostępności do inhibitorów BCR oraz BCL-2 poszerzają swoje zalecenia o inne opcje terapeutyczne, w tym HDMP+RTX oraz ALEM, BEND±RTX, ALEM+F, OFA (szczegóły Rysunek 5). Dokonując wyboru odpowiedniej opcji terapeutycznej zalecane jest rozważenie udziału pacjenta w badaniu klinicznym. U młodszych pacjentów zaleca się także rozważenie allo-HSCT (Tabela 16).

Wytyczne ESMO i NCCN jako jedyne formułują zalecenia odnośnie pacjentów nieodpowiadających i/lub nietolerujących leczenia inhibitorami BCR, dla których zalecanym postępowaniem jest zmiana dotychczasowego BCRi na inny BCRi lub zastosowanie inhibitora BCL-2 - wenetoklaksu w przypadku jego dostępności, zgodnie z dowodami naukowymi. [96, 97, 131]

Tabela 16.
Zalecane schematy leczenia u chorych z PBL z del17p i/lub mTP53

Wytyczne	Zalecane schematy w terapii PBL z del17p i/lub mTP53	
	I linia	Niepowodzenie lub nawrót
PTHiT, PALG-CLL	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab (przy braku innych opcji terapeutycznych) • alemtuzumab + GKS • rytuksymab + HDMP • schematy FCR lub CCR (u młodszych bez chorób współistniejących) • chlorambucyl ± przeciwciało anti-CD20 (u starszych z chorobami współistniejącymi) 	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab • wenetoklaks • rytuksymab + HDMP • alemtuzumab <p>udział w badaniach klinicznych, allo-HSCT należy rozważyć w przypadku młodszych pacjentów</p>
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab (przy braku innych opcji terapeutycznych) <p>allo-HSCT należy rozważyć podczas remisji w przypadku osób w dobrej kondycji fizycznej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab • wenetoklaks <p>udział w badaniach klinicznych, allo-HSCT należy rozważyć u pacjentów którzy osiągnęli remisję po kolejnym leczeniu BCRi lub leczeniu inhibitorami BCL-2</p>
BCSH	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab • alemtuzumab ± GKS – przy niedostępności dwóch powyższych opcji terapeutycznych 	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab • chemioterapia± rytuksymab (bendamustyna+ rytuksymab, FCR) w przypadku gdy niemożliwe jest zastosowanie ibrutynibu i idelalizybu • chlorambucyl w ramach opieki paliatywnej
NICE	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab 	<ul style="list-style-type: none"> • brak zaleceń
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • rytuksymab + HDMP • obinutuzumab + chlorambucyl • alemtuzumab^b ± rytuksymab <p>allo-HSCT, udział w badaniach klinicznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • wenetoklaks • idelalizyb + rytuksymab • rytuksymab + HDMP • lenalidomid^a ± rytuksymab • alemtuzumab^b ± rytuksymab • ofatumumab^c • schemat OFAR (oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab)
AHS	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib <p>allo-HSCT lub udział w badaniach klinicznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab • alemtuzumab+ fludarabina <p>allo-HSCT</p>

a) Lenalidomid może być podawany w ciągłych lub przerywanych dawkach u pacjentów z PBL. Podawanie czynników wzrostowych i/lub dostosowanie dawki może być wymagane w przypadku cytopenii, bez konieczności przerywania terapii.

- b) Alemtuzumab jest komercyjnie niedostępny w PBL, aczkolwiek może zostać uzyskany dla celów klinicznych. Efektywność jest niższa przy masywnej (>5 cm) limfadenopatii. Należy monitorować reaktywację wirusa cytomegalii.
- c) Nieskuteczne przy węzłach chłonnych >5 cm.

Tabela 17.
Zalecane schematy leczenia u chorych z PBL bez del17p i/lub mTP53

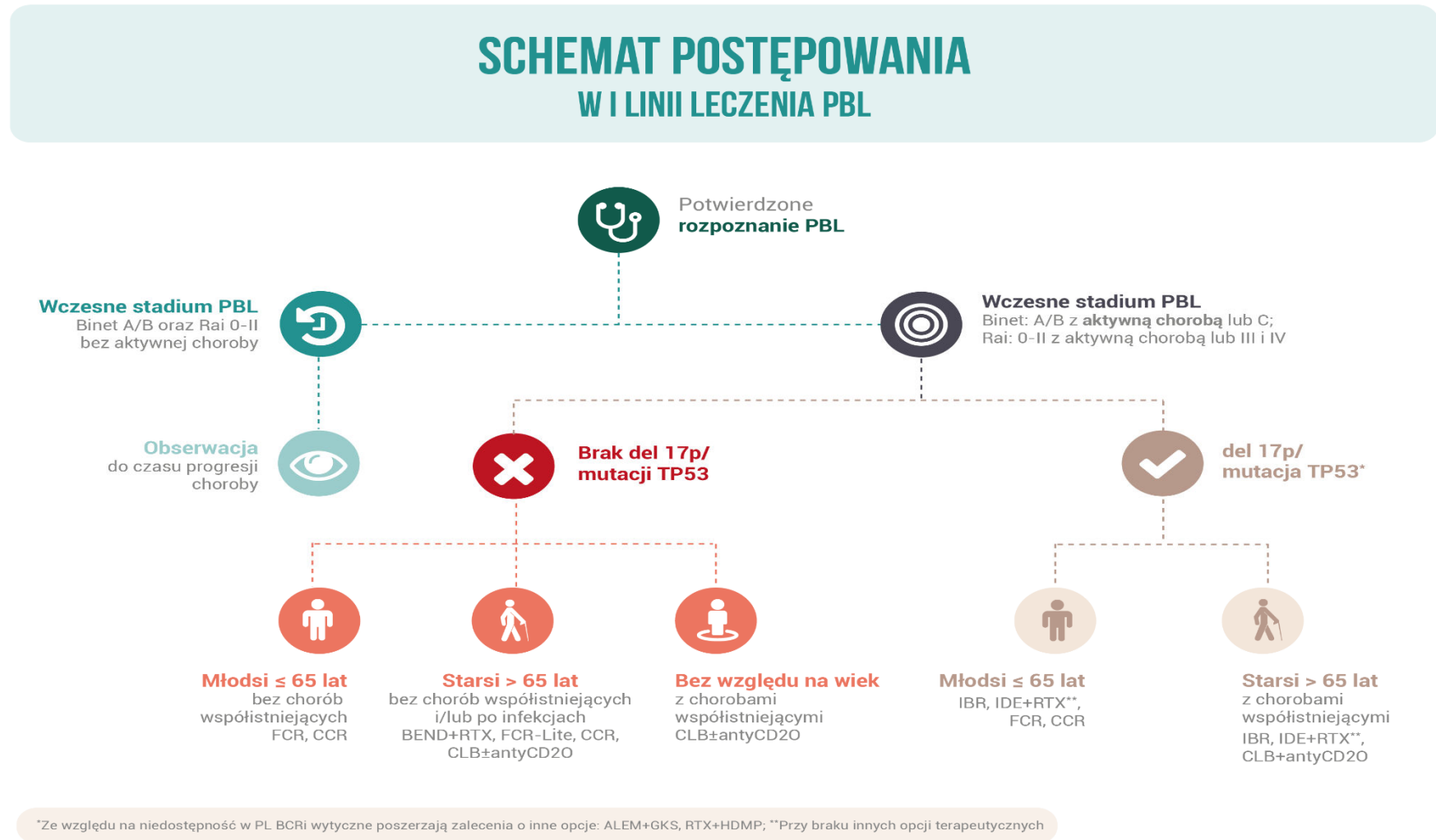
Wytyczne	Zalecane schematy w terapii PBL bez del17p i/lub mTP53	
	I linia	Niepowodzenie lub nawrót
PTHiT, PALG-CLL	<p><u>Młodzi (<65. r.ż.) bez innych chorób:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy FCR lub CCR <p><u>Starsi (>65. r.ż.) bez innych chorób, i/lub po przebytych infekcjach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + rytuksymab • schematy zredukowany FCR lub CCR • chlorambucyl ± przeciwciało anti-CD20 • chlorambucyl <p><u>Bez względu na wiek z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl ± przeciwciało anti-CD20 • chlorambucyl <p><u>Starsi w złym stanie ogólnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl lub cyklofosfamid 	<p>Nawrót wczesny do 24. mies. lub oporność:</p> <p><u>Młodzi bez innych chorób:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • HDMP + rytuksymab • bendamustyna ± rytuksymab <p><u>Starsi z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • HDMP + rytuksymab • bendamustyna + rytuksymab • schemat FCR/CCR zredukowany <p>Dodatkowo u pacjentów młodszych można rozważyć allo-HSCT, a w każdym przypadku udział w badaniu klinicznym</p> <p>Nawrót późny po 24. mies.</p> <p><u>Młodzi bez innych chorób:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR lub CCR • bendamustyna + rytuksymab <p><u>Starsi z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • powtórzyć I linię leczenia • bendamustyna + rytuksymab <p>dodatkowo u wszystkich pacjentów z nawrotem późnym można rozważyć udział w badaniu klinicznym</p>
	ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • schemat FCR • bendamustyna + rytuksymab (w przypadku wystąpienia ciężkich infekcji w trakcie terapii FCR) • chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 (u starszych z chorobami współistniejącymi) • ibrutynib (u osób w gorszej kondycji ogólnej)

Wytyczne	Zalecane schematy w terapii PBL bez del17p i/lub mTP53	
	I linia	Niepowodzenie lub nawrót
BCSH	<ul style="list-style-type: none"> • schemat FCR • bendamustyna + rytuksymab (w przypadku przeciwwskazań do FCR) • chlorambucyl + ofatumumab / obinutuzumab • chlorambucyl + rytuksymab (w przypadku ograniczanego dostępu do ofatumumabu i obinutuzumab) • chlorambucyl lub bendamustyna (pacjenci w złym stanie ogólnym) 	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia ± rytuksymab (głównie schematy bendamustyna + rytuksymab i FCR) • chlorambucyl w ramach opieki paliatywnej
NICE	<ul style="list-style-type: none"> • schemat FCR • bendamustyna (w przypadku braku możliwości zastosowania leczenia schematami opartymi na fludarabinie) • ofatumumab + chlorambucyl (u pacjentów, niekwalifikujących się do leczenia fludarabiną i bendamustyną) • obinutuzumab + chlorambucyl (u pacjentów z chorobami współistniejącymi, niekwalifikującymi się do leczenia fludarabiną i bendamustyną) 	<ul style="list-style-type: none"> • fludarabina (postać doustna, postać dożylną stosuje się w przypadku obecności przeciwwskazań do zastosowania postaci doustnej) • schemat FCR (pacjenci wcześniej nieleczeni fludarabiną lub rytuksymabem – z wyjątkami) • idelalizyb + rytuksymab
AHS	<ul style="list-style-type: none"> • schemat FCR (w przypadku pacjentów w dobrym stanie ogólnym, bez chorób współistniejących, u których leczenie może być tolerowane) • rytuksymab + bendamustyna lub fludarabina + rytuksymab, lub chlorambucyl + rytuksymab, lub chlorambucyl + obinutuzumab (w przypadku chorób współistniejących) • chlorambucyl p.o. (słaby stan zdrowia z ciężkimi chorobami współistniejącymi, gdzie których terapia dożylna nie jest możliwa; wraz z I linią leczenia pacjenci powinni otrzymać także przeciwciało monoklonalne anty-CD20) 	<ul style="list-style-type: none"> • schemat FCR (po długiej remisji trwającej powyżej 36 mies.) • idelalizyb + rytuksymab lub ibrutinib u pacjentów wysokiego ryzyka (nawrót choroby <36 mies. od chemioimmunoterapii), a także u pacjentów z przeciwwskazaniem do terapii opartej na fludarabinie, • fludarabina + niskie dawki alemtuzumabu <p>W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka, pacjentów <65. r.ż. i nieodpowiadających na terapię oraz pacjentów z wczesnym nawrotem należy rozważyć allo-HSCT. Ponadto u pacjentów wysokiego ryzyka należy rozważyć badanie kliniczne</p>

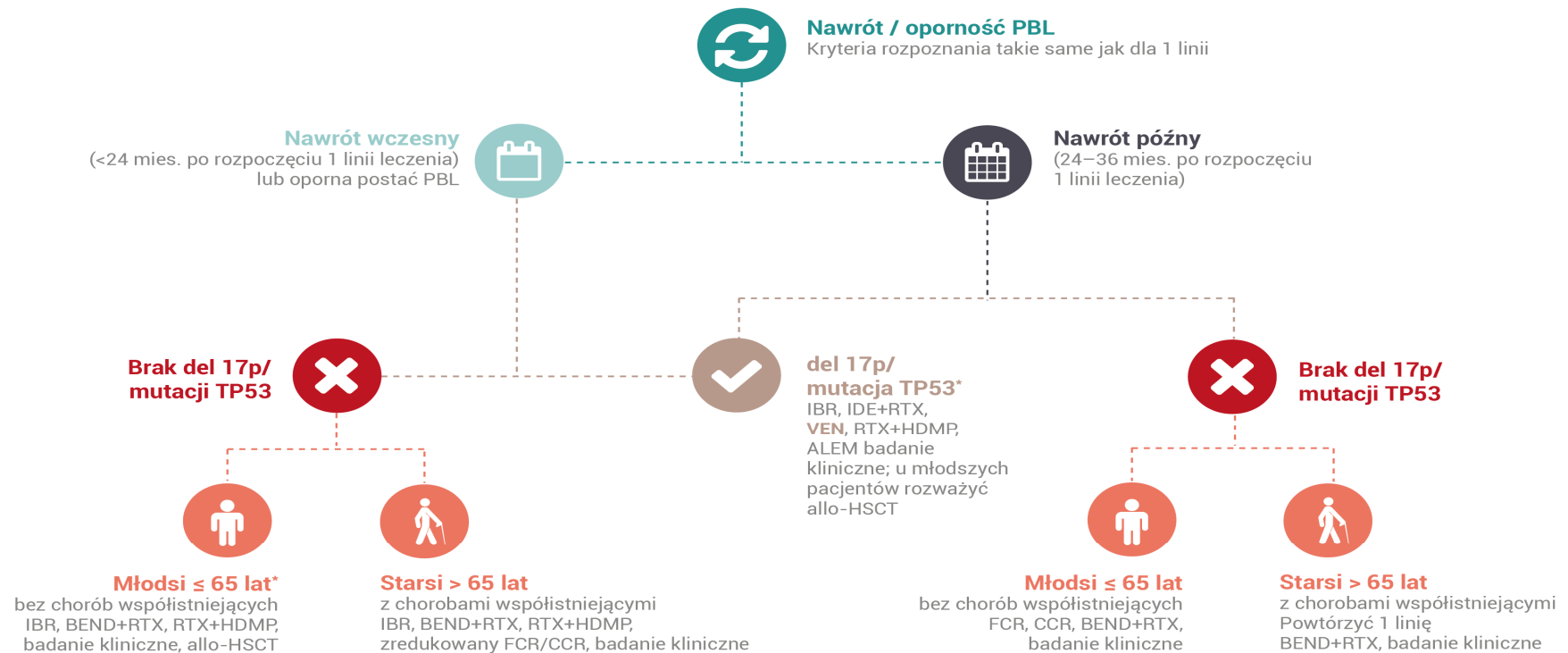
Zalecane schematy w terapii PBL bez del17p i/lub mTP53		
Wytyczne	I linia	Niepowodzenie lub nawrót
NCCN	<p><u>Pacjenci <65. r.ż. bez poważnych chorób współistniejących:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemioimmunoterapia (schematy FCR^a, FR^b, PCR, bendamustyna ± rytuksymab^e), ibrutynib 	<p><u>Pacjenci <65. r.ż. bez poważnych chorób współistniejących:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ibrutynib idelalizyb ± rytuksymab^a wenetoklaks (brak tolerancji lub oporność na BCRi) chemioimmunoterapia (schematy FCR^b, FC + ofatumumab, PCR, bendamustyna ± rytuksymab, R-CHOP, OFAR^b) ofatumumab / obintuzumab lenalidomid^c ± rytuksymab alemtuzumab^d ± rytuksymab HDMP + rytuksymab
	<p><u>Pacjenci ≥65. r.ż., lub pacjenci młodszy z poważnymi chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obinutuzumab + chlorambucyl ibrutynib ofatumumab + chlorambucyl rytuksymab + chlorambucyl bendamustyna ± rytuksymab^e obinutuzumab / chlorambucyl / rytuksymab 	
	<p><u>Pacjenci w słabej kondycji, z istotnymi chorobami współistniejącymi, którzy nie tolerują leczenia analogami puryn:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obinutuzumab + chlorambucyl ibrutynib ofatumumab + chlorambucyl rytuksymab + chlorambucyl obinutuzumab / rytuksymab / chlorambucyl 	
		<p><u>Pacjenci ≥65. r.ż. lub pacjenci młodszy z poważnymi chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ibrutynib idelalizyb ± rytuksymab^a wenetoklaks (brak tolerancji lub oporność na BCRi) bendamustyna + rytuksymab chemioimmunoterapia (schematy FCR^b i PCR w zredukowanych dawkach, rytuksymab + HDMP, rytuksymab + chlorambucyl) ofatumumab / obinutuzumab lenalidomid^c ± rytuksymab alemtuzumab^d ± rytuksymab rytuksymab w zagęszczonych dawkach (<i>dose dense</i>)

- a) Przeznaczona dla pacjentów kwalifikujących się do stosowania monoterapii rytuksymabem ze względu na występowanie chorób współ istniejących (klirens kreatyniny <60 ml/min, neutropenia lub trombocytopenia ≥3 stopnia w skali NCI CTC).
- b) Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna nie wyklucza leczenia schematami zawierającymi fludarabinę, pacjenci powinni być poddani uważnej obserwacji.
- c) Lenalidomid może być podawany w ciągłych lub przerywanych dawkach u pacjentów z PBL. Podawanie czynników wzrostowych i/lub dostosowanie dawki może być wymagane w przypadku cytopenii, bez konieczności przerwania terapii.
- d) Alemtuzumab jest komercyjnie niedostępny w PBL, aczkolwiek może zostać uzyskany dla celów klinicznych. Efektywność jest niższa przy masywnej (>5 cm) limfadenopatii. Należy monitorować reaktywację wirusa cytomegalii.
- e) Wyniki badania klinicznego CLL10 potwierdzają przewagę schematu FCR nad schematem BEND+RTX (bendamustyna ± rytuksymab) u młodszych pacjentów. Dla pacjentów w wieku >65 lat, wynik leczenia jest porównywalny dla obu schematów, lecz przy mniejszej toksyczności dla BR.

Rysunek 5.
Schemat postępowania w leczeniu PBL na podstawie polskich wytycznych praktyki klinicznej [16, 18]



SCHEMAT POSTĘPOWANIA W LECZENIU PBL Z NAWROTEM LUB OPORNOŚCIĄ



*Dodatkowo wytyczne wymieniają BEND±RTX, ALEM+F, OFA

3.2. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

1. U większości chorych podstawowym celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Wybór odpowiedniego rodzaju terapii jest uzależniony od wielu czynników (np. wieku pacjenta, obecności chorób współistniejących, obecności zaburzeń cytogenetycznych, itd.) oraz od czasu spodziewanego przeżycia.
2. Według wytycznych praktyki klinicznej leczenie rozpoczyna się u pacjentów spełniających zdefiniowane kryteria, najczęściej wg iwCLL. Według wytycznych iwCLL terapii poddaje się pacjentów, u których choroba jest aktywna lub w zaawansowanym stadium wg klasyfikacji Rai/Bineta. Obecność zaburzeń cytogenetycznych, takich jak del17p i/lub mTP53, nie stanowi podstawy do rozpoczęcia leczenia o ile pacjent nie spełnia ww. kryteriów ogólnych.
3. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej różnicują swoje zalecenia w zależności od obecności del17p i/lub mTP53, z uwagi na fakt, iż grupa ta w przeciwieństwie do pacjentów nie obciążonych tym zaburzeniem cytogenetycznym nie odpowiada na leczenie z wykorzystaniem standardowych schematów terapeutycznych.
4. **W I linii leczenia u pacjentów bez del17p i/lub mTP53** zalecany jest schemat FCR, który uznawany jest za standard postępowania u pacjentów młodych, bez dodatkowych chorób współtowarzyszących. Z kolei u pacjentów z przeciwwskazaniami do schematów opartych na fludarabinie, z uwagi na wiek czy dodatkowe obciążenia zaleca się stosowanie BEND+RTX lub CLB w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20.
5. **W I linii leczenia u pacjentów z del17p i/lub mTP53** wszystkie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie ibrutynibu, ewentualne idelalazybu w połączeniu z rytuksymabem. W przypadku niedostępności obu opcji terapeutycznych można stosować HDMP+RTX lub schematy oparte na alemtuzumabie.
6. W przypadku wystąpienia nawrotu bądź oporności zalecane jest wdrożenie leczenia, o ile zostały spełnione kryteria rozpoczęcia takie jak dla I linii leczenia. Wybór odpowiedniej terapii uzależniony jest od czasu wystąpienia nawrotu.
7. **W populacji bez del17 i/lub mTP53** w przypadku nawrotu późnego niektóre wytyczne zalecają powtórzenie postępowania zastosowanego w I linii leczenia, bądź zmianę najczęściej na schemat BEND+RTX, niektóre wytyczne zalecają także stosowanie ibrutynibu bądź idelalazybu w połączeniu z RTX. W tej samej grupie pacjentów ale z tzw. nawrotem wczesnym najczęściej zalecaną terapią jest ibrutynib.
8. **W populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53** zalecane jest stosowanie ibrutynibu, idelalazybu bądź wenetoklaksu, w dalszej kolejności zaleca się stosowanie innych schematów np. HDMP+RTX.
9. **W przypadku nietolerancji, bądź nieskuteczności ibrutynibu i/lub idelalazybu (BCRi) zalecane jest stosowanie wenetoklaksu.**
10. W przypadku, źle rokujących pacjentów, np. z obecnością aberracji cytogenetycznych lub po wielu liniach nieskutecznego leczenia, wytyczne zalecają rozważenie udziału pacjenta w badaniach klinicznych nowych cząsteczek.

11. Allogeniczny HSCT zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej wykonuje się u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, z opornością na fludarabinę, wczesnym nawrotem bądź obecnością del17p, tym niemniej postępowanie to jest głównie adresowane do pacjentów młodych, u których uzyskano remisję po wcześniejszym leczeniu.
12. Reasumując, w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej nie jest możliwe wskazanie potencjalnych komparatorów dla wenetoklaksu w populacji po niepowodzeniu leczenia BCRI.

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Status rejestracyjny i refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w terapii PBL w Polsce przedstawiono poniżej (Tabela 18). [149, 150]

Tabela 18.
Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu PBL w Polsce [23, 127, 128, 149, 150]

Preparat	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w PBL	Poziom odpłatności
Inhibitor BCL-2						
Wenetoklaks	Venclyxto®	1. PBL u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inh bitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się; 2. PBL bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B [15]	tabl. 10/50/100 mg	Rpz.	x	100%
Inhibitory BCR						
Ibrutinib	Imbruvica®	1. PBL u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub u pacjentów leczonych po raz pierwszy z obecnością del17p lub mTP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii	kapsułka twarda 140 mg	Rpz	x	100%
Idelalizyb	Zydelig®	2. PBL u dorosłych pacjentów, w terapii skojarzonej z rytuksymabem, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku del17p lub mTP53 u pacjentów, u których nie można stosować chemioimmunoterapii	tabl. powlekane 150 mg	Rpz	x	100%

x – Nie refundowany ze środków publicznych; Rpz – Leki wydawane na receptę do zastrzeżonego stosowania;

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie finansowania ze środków publicznych wenetoklaksu w populacji dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się oraz leczenia PBL bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53

u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Większość agencji HTA nie zajmowała się zasadnością finansowania wenetoklaksu w ww. populacjach pacjentów z PBL. Kanadyjska agencja CADTH nie rekomenduje finansowania wenetoklaksu ze środków publicznych w populacji z PBL obciążonej del17p i po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia, a swoje stanowisko uzasadnia brakiem możliwości oceny korzyści klinicznych płynących z zastosowania wenetoklaksu względem komparatorów. Niepewność odnośnie wyników dotyczących bezpieczeństwa nie pozwala jednocześnie sformułować wniosku odnośnie efektywności kosztowej leku, ponadto potencjalny wpływ na budżet ocenianej technologii wydaje się być niedoszacowany i ostatecznie może okazać się znaczny. [151] Na stronach NICE widnieje informacja, że agencja jest w trakcie opracowywania stanowiska - przewidywana data publikacji czerwiec 2017. We wstępnej rekomendacji z lutego 2017 roku agencja nie rekomenduje finansowania wenetoklaksu w populacjach objętych wskazaniem rejestracyjnym leku, a swoje stanowisko uzasadniona przede wszystkim niską wiarygodnością danych klinicznych oraz niską wiarygodnością zewnętrzną z uwagi na słabe dopasowanie populacji badań do populacji obecnej w praktyce klinicznej w Anglii. [4]

Tabela 19.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
Wenetoklaks (Venclexta®, Venclyxto®)	BR	NR* [4]	BR	BR	NR (del17p) [151]	BR

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji, NR – nie rekomenduje.
* Rekomendacja w toku we wskazaniu rejestracyjnym produktu Venclyxto®.

4.3. Proponowany program lekowy

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dorośli pacjenci z PBL z obecnością delekcji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się lub dorośli pacjenci z PBL bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B, będą mogli otrzymać wenetoklaks w ramach programu lekowego.

Kryteria kwalifikacji do programu obejmują spełnienie wszystkich kryteriów z grupy A lub B:

A)

1. wiek 18 lat i powyżej;
2. obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (a report from the iwCLL updating the National Cancer Institute-Working Group)*;

3. pacjenci z delecją w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się;
4. brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

B)

1. wiek 18 lat i powyżej;
2. obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (a report from the iwCLL updating the National Cancer Institute-Working Group)*;
3. pacjenci bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B;
4. brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Dodatkowo kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia.

Do programu kwalifikowani są pacjenci uprzednio leczeni BCRi niezależnie od źródła finansowania.

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

- nieakceptowalną toksyczność;
- progresję choroby w trakcie leczenia;
- ciążę lub karmienie piersią;
- rezygnację pacjenta.

W proponowanym programie lekowym dawkowanie wenetoklaksu oraz ewentualna modyfikacja dawki powinny być zgodne z zapisami zawartymi w ChPL. Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS). Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia. W ramach kwalifikacji pacjentów do programu konieczne jest wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych, wyszczególnionych w zapisie programu. W ramach monitorowania leczenia podczas każdego tygodnia zwiększania dawki należy wykonywać morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczać stężenia potasu, kwasu moczowego, stężenie mocznika, fosforu, wapnia, kreatyniny, aminotransferazy asparaginowej i alaninowej oraz bilirubiny całkowitej. Po dostosowaniu dawki morfologię z rozmazem należy wykonywać co miesiąc, natomiast pozostałe wymienione powyżej badania oraz poziom LDH co 3 mies. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez PTOK lub PTHiT PALG lub iwCLL, zaktualizowanymi przez NCI-WG (2008).

5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE

5.1. Aktualna praktyka kliniczna leczenia pacjentów po niepowodzeniu leczenia BCRI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.1.2. Świat

Ze względu na fakt, iż BCRi nie są w Polsce dostępne rutynowo, w ramach niniejszej analizy uwzględniono również prace opisujące aktualną praktykę kliniczną poza granicami Polski. W tym celu wykorzystano dwie retrospektywne prace Mato 2016 i Mato 2017 opisujące nie tylko przyczyny przerwania terapii BCRi wśród pacjentów z USA, ale również analizujące rodzaj oraz skuteczność opcji terapeutycznych, które zastosowano w kolejnej linii leczenia. Były to jednocześnie prace uwzględniające największą grupę pacjentów, po niepowodzeniu BCRi. [14, 153]

W pracy Mato 2016 uczestniczyło 178 pacjentów, u których leczenie BCRi (idelalizyb, ibrutynib) zakończyło się niepowodzeniem, a mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3 (zakres od 0 do 11), populacja badania była populacją mieszaną pod względem obecności del17p. Główną przyczyną przerwania terapii była toksyczność leczenia (51%) oraz progresja PBL (29%). Leczenie po niepowodzeniu BCRi otrzymało 114 pacjentów, spośród których u 22% zastosowano IDE, u 17% IBR, u 14% BCL-2, a u pozostałych inne rodzaje terapii, przy czym częstość stosowania żadnej z nich nie przekraczała 10% (Tabela 21). Skuteczność terapii mierzona odsetkiem odpowiedzi ogólnych na leczenie wynosiła w zależności od rodzaju terapii: 28% IDE (post-IBR), 64% IBR (post-IDE), 76% BCL-2, 25% chemioimmunoterapia oraz 36% immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 (Tabela 22). Mediana przeżycia bez progresji w okresie obserwacji wynoszącym 14 mies. dla pacjentów leczonych alternatywnym lekiem z grupy BCRi bez względu na przyczynę przerwania leczenia wynosiła 11,9 mies. (brak danych odnośnie pozostałych opcji terapeutycznych). Ograniczeniem badania Mato 2016 jest fakt, iż część pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia po niepowodzeniu BCRi otrzymywała ją w ramach badań klinicznych.

W pracy Mato 2017 uczestniczyło 683 pacjentów, spośród których 46% przerwało terapię BCRi (94% z 62 chorych leczonych IDE oraz 42% z 621 chorych leczonych IBR), mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 w zakresie od 0 do 10, populacja była mieszaną pod względem obecności del17p. Główną przyczyną przerwania terapii, podobnie jak w pracy Mato 2016, była toksyczność leczenia (50%), a w drugiej kolejności progresja PBL (22%). Leczenie po niepowodzeniu BCRi otrzymało 167 pacjentów, spośród których u 22% zastosowano IDE, u 21% ibrutynib, u 16% VEN, natomiast u pozostałych inne rodzaje terapii, przy czym częstość stosowania żadnej z nich nie przekraczała 10% (Tabela 21). Skuteczność terapii mierzona odsetkiem odpowiedzi ogólnych na leczenie wynosiła: 46% dla IDE (post-IBR), 75% dla IBR (post-IDE), 74% dla VEN, 50% dla chemioimmunoterapii (Tabela 22). Mediana przeżycia bez progresji w przypadku zastosowania terapii celowanych (alternatywny BCRi lub VEN) nie została osiągnięta, podczas gdy w przypadku chemioimmunoterapii/immunoterapii wynosiła 5,1 mies.

Tabela 21.
Charakterystyka pacjentów w badaniach Mato 2016 i Mato 2017

Charakterystyka	Mato 2016		Mato 2017		
Liczba pacjentów (N)	178 ^a		683		
Rodzaj BCRi [%]	IBR (80)	IDE (20)	IBR (91)	IDE (9)	
Mediana wieku w chwili diagnozy w latach (zakres)	60 (33-89)	62 (43-79)	61 (22-95) ^c	61,5 (35-80) ^c	
Mediana liczby wcześniejszych terapii (zakres)	3 (0-11)	2 (0-8)	2 (0-10) ^d	2 (0-7) ^d	
Obecność del17p (%)	37	24	28 ^e	31 ^e	
Liczba pacjentów przerywających terapię BCRi [n (%)]	143 (100)	35 (100)	258 (42)	58 (94)	
Przyczyny przerwania terapii ^b	Toksyczność	73 (51)	18 (51)	132 (51)	26 (45)
	Progresja PBL	40 (28)	11 (31)	53 (21)	16 (28)
	Inne / Zgony niezwiązane z progresją	16 (11)	4 (11)	28 (11)	4 (6)
Liczba pacjentów podejmująca leczenie post-BCRi (N)	114 (64)		167 (53)		
Rodzaj terapii post-BCRi (%)	IDE (22), IBR (17), BCL-2 ^f (14) inne (9), F ⁺ /BEND ⁺ (8), RA ⁺ (8), terapia komórkowa (7), RTX (6), OBI (5), IMID ⁺ (2), OFA (2), Syk-I (2)		IDE (22), IBR (21), VEN (16), OBI (8), inne niesklasyfikowane (7), BEND ⁺ (4), R-CHOP (4), HSCT (3), CART T (2), OFA (2), E-POCH (2), R-hiperCVAD (2), Syk-I (2), F ⁺ (1), IMID (1), inne BCRi (1)		

+ - terapia oparta na danej substancji leczniczej; IMID - pochodne immunomodulujące, Syk-I – inhibitory kinaz Syk, CART T – rodzaj immunoterapii, E-POCH – etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosamid, doksorubicyna, R-hiperCVAD – rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon.

a) W badaniu uczestniczyli pacjenci przerywający leczenie.

b) Podano trzy najczęściej raportowane w badaniu przyczyny.

c) Dane podano w odniesieniu do pacjentów dla których dostępne były informacje: IBR: 611, IDE: 62.

d) Dane podano w odniesieniu do pacjentów dla których dostępne były informacje: IBR: 616, IDE: 62.

e) Dane podano w odniesieniu do pacjentów dla których dostępne były informacje: IBR: 440, IDE: 54.

f) Zastosowano ogólne określenie BCL-2, ponieważ w chwili przygotowywania manuskryptu publikacji wenetoklaks (ABT-199) był w fazie badań klinicznych

Tabela 22.
Odpowiedź na leczenie w stratyfikacji na zastosowaną terapię post-BCRi (zestawienie wyników)

Badanie	Terapia stosowana post-BCRi	N	Odpowiedź na leczenie (%)			PD (%)
			ORR	CR	PR	
Mato 2016	IDE (post-IBR)	16	28	0	28	27
	IBR (post-IDE)	22	64	0	64	13
	BCL-2 ^a	13	76	7	69	8
	CIT	12	25	17	8	42
	AB-CD20	11	36	9	27	19
Mato 2017	IDE (post-IBR)	37	46	0	46	15
	IBR (post-IDE)	35	75	5	70	10
	VEN	26	74	32	42	10
	CIT	bd	50	2	bd	bd

CIT - chemioimmunoterapia

a) Zastosowano ogólne określenie BCL-2, ponieważ w chwili przygotowywania manuskryptu wenetoklaks (ABT-199) był w fazie badań klinicznych.

b) PR/ PR z limfocytozą.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez wenetoklaks. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z opcjami terapeutycznymi spełniającymi następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Przewlekła białaczka limfocytowa to najczęstsza postać białaczki u osób dorosłych, szacuje się, iż stanowi aż 25% wszystkich białaczek, w tym 70% białaczek limfocytowych. PBL to choroba ludzi w podeszłym wieku, heterogeniczna pod względem genetycznym i molekularnym, co w znaczącym stopniu przekłada się na obraz kliniczny, a także na wyniki kliniczne pacjentów. [52] Obecnie w jej przebiegu wyróżnia się kilka różnych nieprawidłowości genetycznych, przy czym najważniejszymi markerami mającymi znaczenie kliniczne przy wyborze optymalnego sposobu leczenia, jest del17p i/lub mTP53. [11, 15] Pacjenci z obecnością del17p i/lub mTP53 uznawani są za grupę o najgorszym rokowaniu ze względu na niską odpowiedź na standardowe schematy terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu PBL. Podobnie złym rokowaniem cechują się pacjenci, u których doszło do niepowodzenia wielu linii leczenia (np. chemoimmunoterapii), jak również pacjenci, u których leczenie za pomocą BCRi okazało się nieskuteczne. Nadzieje na skuteczniejsze leczenie pacjentów z PBL, związane są z wprowadzaniem na rynek nowej cząsteczki jaką jest wenetoklaks, która w monoterapii stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z obecnością del17p, po niepowodzeniu leczenia inhibitorami BCR (post-BCRi), oraz pacjentów bez del17p lub mTP53, u których doszło do nieskuteczności zarówno chemoimmunoterapii, jak i terapii BCRi (post-BCRi).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej podstawowym celem leczenia pacjentów z PBL jest uzyskanie całkowitej remisji choroby oraz wydłużenie przeżycia całkowitego. Wyboru odpowiedniej terapii dokonuje się w oparciu o indywidualną charakterystykę pacjenta, uwzględniając przy tym szereg różnorodnych cech, w tym: wiek pacjenta, stan wydolności fizycznej, liczbę i stopień nasilenia chorób współistniejących, obecność nieprawidłowości genetycznych, takich jak del17p lub mTP53, rodzaj oraz odpowiedź na wcześniejsze leczenie. Według wytycznych praktyki klinicznej allo-HSCT stanowi obecnie jedyną szansę na całkowite wyleczenie, tym niemniej metoda ta jest stosunkowo rzadko wykorzystywana z uwagi na wiek pacjentów, konieczność posiadania dawcy oraz ewentualne powikłania post-proceduralne (wąska grupa pacjentów). Ponadto zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej **allo-HSCT wykonuje się u pacjentów w stanie remisji** (Rysunek 4). Biorąc pod

uwagę umiejscowienie allo-HSCT w ścieżce terapeutycznej PBL, opcja ta została wykluczona z grona komparatorów dla wenetoklaksu, gdyż jego ewentualne zastosowanie w praktyce klinicznej będzie wiązało się z odsunięciem w czasie allo-HSCT.

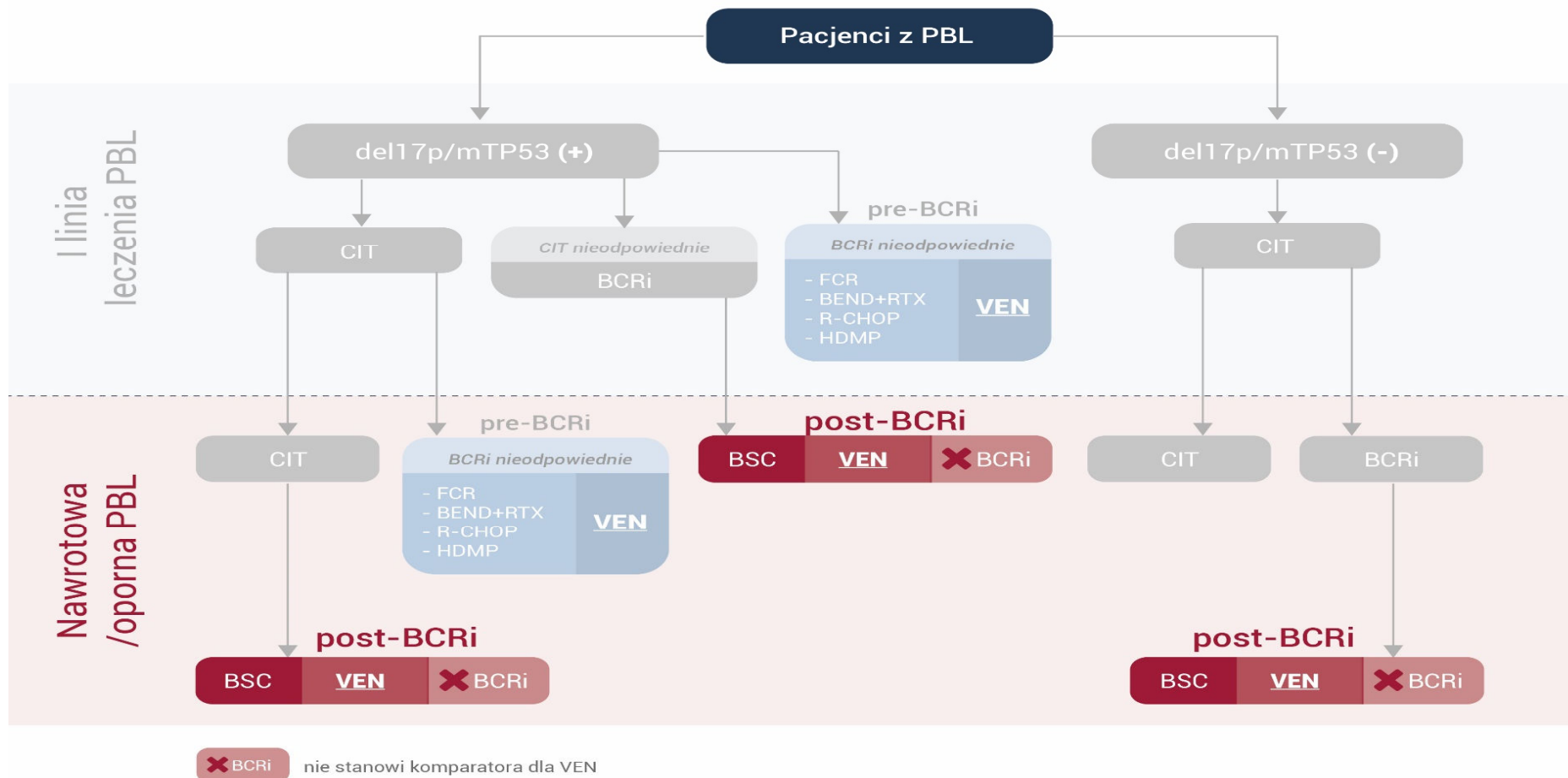
W Polsce żaden z preparatów BCRi nie jest finansowany ze środków publicznych, tym niemniej część pacjentów otrzymała możliwość stosowania ibrutynibu w ramach programu wczesnej dostępności do ibrutynibu finansowanego przez firmę Janssen Cillag. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji BCRi zaleca się zastosowanie innego leku z tej grupy lub wenetoklaksu, jednakże w Polsce żaden z tych preparatów nie jest obecnie finansowany w Polsce, a ewentualne zastosowanie możliwe jest wyłącznie w ramach badań klinicznych. Dostępne w Polsce opcje terapeutyczne ograniczone są zatem do chemioterapii i chemioimmunoterapii, przy czym preparaty te nie mogą być traktowane jako rutynowe postępowanie po BCRi, gdyż zgodnie z zapisami w ChPL zarówno ibrutynib, jak i idelalisib mogą być zastosowane wyłącznie u pacjentów, u których nie można podać chemioimmunoterapii (Tabela 18). Tym samym u pacjentów leczonych uprzednio BCRi w warunkach polskich jedyną dostępną (refundowaną) opcją jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC). [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty komparatorem w ramach analiz HTA dla wenetoklaksu w populacji post-BCRi (zarówno z jak i bez del17p) będzie aktualna praktyka kliniczna w Polsce czyli BSC rozumiana jako brak aktywnego leczenia cytotoksycznego.

Tabela 23.
Podsumowanie wyboru komparatorów dla VEN

	Populacja	Komparatory
Populacja post-BCRi	<ul style="list-style-type: none"> • z del17 lub mTP53 • bez del17p lub mTP53 	<ul style="list-style-type: none"> • BSC

Rysunek 6.
Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z PBL z uwzględnieniem leczenia wenetoklaksem



7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

7.1. Populacja docelowa

- dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B,
- dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się.

7.2. Interwencja

- Wenetoklaks stosowany doustnie w dobowej dawce 400 mg, dawkowany zgodnie z zapisami ChPL. [23]

7.3. Komparatory

- BSC (*best supportive care*) rozumiany jako brak aktywnego leczenia cytotoksycznego.

7.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena:

- punktów końcowych dotyczących progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS),
- punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (ORR),
- minimalnej choroby resztkowej (MRD),
- jakości życia,
- bezpieczeństwa terapii (w tym zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa).

7.5. Metodyka badań

- Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne,
- Prospektywne i retrospektywne próby kliniczne,
- Opracowania wtórne.

8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

8.1. Wenetoklaks

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52. [23, 154]

Mechanizm działania: wenetoklaks jest silnie działającym selektywnym inhibitorem antyapoptotycznego białka BCL-2, którego nadekspresję wykazano w licznych badaniach poświęconych wyjaśnieniu mechanizmu etiopatogenezy PBL. Wenetoklaks łączy się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w białku BCL-2 i unieczynnia go, co doprowadza do zapoczątkowania procesu wzrostu przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej, aktywacji kaspaz i programowanej śmierci komórki. Ponadto w badaniach nieklinicznych VEN wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją BCL-2. [23]

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy Venclyxto® w monoterapii jest wskazany w leczeniu:

- przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się;
- przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B [23]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki lub jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny. [23]

Dawkowanie i sposób podania: Zalecana dawka początkowa VEN wynosi 20 mg i podawana jest doustnie raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy zwiększać stopniowo do 400 mg przez okres 5 tyg. (Tabela 24). Zaleca się by leczenie kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy chory już go nie toleruje. [23]

Terapię produktem leczniczym Venclyxto® powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą, codziennie podczas posiłku o podobnej porze dnia. Podczas fazy dostosowania dawki, VEN należy przyjmować rano, aby ułatwić wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych. W trakcie leczenia należy unikać spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewilskich i karamboli oraz ich przetworów. [23]

Tabela 24.
Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Venclyxto® [23]

Tydzień	Dobowa dawka Venclyxto®
1.	20 mg
2.	50 mg
3.	100 mg
4.	200 mg
5. i kolejne	400 mg

Działania niepożądane: W tabeli poniżej przedstawiono najczęstsze zdarzenia niepożądane zgłaszane w dwóch badaniach klinicznych fazy II i jednym badaniu fazy I (Tabela 25). [23]

Tabela 25.
Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania produktu leczniczego Venclyxto® [23]

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Bardzo często (>1/10)	zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, niedokrwistość, hiperfosfatemia, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, uczucie zmęczenia
Często (>1/110 do <1/10)	zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, gorączka neutropeniczna, limfopenia, hiperkaliemia, hiperurykemia, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zespół rozpadu guza

Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Venclyxto® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd 5 grudnia 2016 r. [23, 155] Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz). [156]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy Venclyxto® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. [149]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Venclyxto® (AbbVie Ltd) [156]

8.2. BSC

Komparatorem w ramach analiz HTA dla wenetoklaksu będzie najlepsza terapia podtrzymująca BSC (*Best supportive care*) rozumiana jako brak aktywnego leczenia cytotoksycznego.

9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [47]

Celem analizy klinicznej będzie porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa wenetoklaksu. Populację docelową dla wenetoklaksu stanowią:

- dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B,
- dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie wenetoklaksu z BSC. Bezpośrednie wnioskowanie o efektywności klinicznej wenetoklaksu względem wybranego komparatora nie będzie możliwe ze względu na brak badań porównawczych dla wenetoklaksu. Z tego względu zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie bez dostosowania (analiza jakościowa).

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona także poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych opublikowanych na stronach EMA oraz FDA, a także danych pochodzących z dłuższych okresów obserwacji.

9.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej. Wybór metody przeprowadzenia analizy zostanie podjęty przy uwzględnieniu wyników porównania efektywności wenetoklaksu i komparatorów. W przypadku stwierdzenia różnic w efektywności analizowanych interwencji przeprowadzona zostanie analiza kosztów-użyteczności, w której zostaną oszacowane koszty zyskanych lat życia, skorygowanych o jakość (QALY) dla każdego z porównań. W przeciwnym przypadku analiza przybierze formę analizy minimalizacji kosztów.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona poprzez dostosowanie do warunków polskich, dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny, modelu ekonomicznego *Venetoclax monotherapy for*

the treatment of chronic lymphocytic leukemia patients with and without 17p deletion/TP53 mutation.
Dostosowanie obejmie w szczególności parametry dotyczące efektów zdrowotnych, a także danych kosztowych i danych dotyczących jakości życia pacjentów z PBL w Polsce.

Biorąc pod uwagę charakter choroby jaką jest PBL, modelowanie zostanie przeprowadzone w dożywotnym horyzoncie czasowym. Koszty leczenia zostaną wyznaczone zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak i z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki (NFZ + pacjent).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona zostanie w populacji docelowej pacjentów zgodnej z populacją docelową uwzględnioną w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej. Analiza przeprowadzona zostanie z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Horyzont czasowy analizy obejmie minimum dwa lata.

Liczebność populacji docelowej oszacowana będzie przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych. W pierwszej kolejności poszukiwane będą dane polskie, zaś w przypadku ich braku poszukiwane będą dane zagraniczne. W analizie zostaną wykorzystane dane pochodzące z przeprowadzonego w Polsce programu wczesnej dostępności inhibitorów BCR. Wyniki analizy przedstawione zostaną w postaci wydatków całkowitych ponoszonych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, zakładającym brak finansowania wenetoklaksu ze środków publicznych, oraz w scenariuszu nowym, w którym założone zostanie finansowanie wenetoklaksu u pacjentów z populacji docelowej. W analizie wyznaczone zostaną wydatki inkrementalne, stanowiące różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a scenariuszu istniejącym, oznaczające wysokość dodatkowych nakładów lub oszczędności, jakie zostaną wygenerowane poprzez finansowanie wenetoklaksu ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej.

9.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B, • dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się.

Obszar analizy	Szczegóły
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> wenetoklaks stosowany doustnie w dobowej dawce 400 mg, zgodnie z zapisami ChPL. [23]
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> BSC rozumiany jako brak aktywnego leczenia cystostatycznego
Punkty końcowe	<p>Analiza skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> punktów końcowych dotyczących progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (ORR), minimalna choroba resztkowa (MRD), jakość życia.
	<p>Analiza bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa.
	<p>Analiza ekonomiczna</p> <ul style="list-style-type: none"> lata życia (LY), lata życia skorygowane jakością (QALY), koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR), inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER/LY), cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto
Horyzont czasowy	<p>Analiza kliniczna</p> <ul style="list-style-type: none"> zgodny ze zidentyfikowanymi badaniami klinicznymi
	<p>Analiza ekonomiczna</p> <ul style="list-style-type: none"> dożywotni
	<p>Analiza wpływu na budżet</p> <ul style="list-style-type: none"> minimum dwuletni

10. BIBLIOGRAFIA

1. (2017) Obwieszczenie Ministra z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/105/journal/4151.
2. (2017) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/08/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf>.
3. [REDACTED]
4. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Venclyxto (Venetoclax). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10077>.
5. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Venclyxto (Venetoclax). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/venetoclax_Venclyxto_FINAL_July_2017_for_website.pdf.
6. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Venclyxto (Venetoclax). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15932_VENCLYXTO_PIC_INS_avispostAUD_CT15932_.pdf.
7. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Venclyxto (Venetoclax). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/positive-recommendations-2017-07.pdf>.
8. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Venclyxto (Venetoclax). Dostęp: <https://cadth.ca/venclax-chronic-lymphocytic-leukemia-details>.
9. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2016.
10. Warzocha K. (2013) Wytyczne PTOK. Przewlekła białaczka limfocytowa. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf.
11. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P. (2000) Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 343(26):1910–1916.
12. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, George B, James D, Kantarjian H, Burger J, O'Brien S. (2015) Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood* 125(13):2062–2067.
13. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, Lozanski A, Davis M, Gordon A, Smith LL, Mantel R, Jones JA, Flynn JM, Jaglowski SM, Andritsos LA, i in. (2015) Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Oncol* 1(1):80–87.
14. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, Skarbnik AP, Howlett C, Pu JJ, Sehgal AR, Strelec LE, Vandegrift A, Fitzpatrick DM, Zent CS, Feldman T, i in. (2016) Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood* 128(18):2199–2205.
15. Owen C, Assouline S, Kuruvilla. (2015) New treatment perspectives in CLL: using disease and patient characteristics to optimize outcomes. *New Evidence in Oncology* 78–85.
16. Robak T, Hus I, Giannopoulos K. (2016) Wytyczne PTHiT/PALG-CLL. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 47:169–183.
17. Giebel S. (2013) Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf (31.10.2016).
18. Robak T, Hus I, Błoński J, Giannopoulos K, Jamrozik K, Roliński J, Smolewski P, Wołowicz D. (2014) Wytyczne PTHiT/PALG-CLL Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL. *Acta Haematologica Polonica* 45(3):221–239.
19. Vitale C, Burger JA. (2016) Chronic lymphocytic leukemia therapy: new targeted therapies on the way. *Expert Opin Pharmacother* 17(8):1077–1089.
20. Hallek M. (2015) Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am. J. Hematol.* 90(5):446–460.
21. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, i in. (2014) Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 370(11):997–1007.
22. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, Österborg A, Siddiqi T, Thirman MJ, Furman RR, Ilhan O, Keating MJ, Call TG, Brown JR, Stevens-Brogan M, i in. (2016) Ibrutinib for patients with

- relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 17(10):1409–1418.
23. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf.
 24. Jones JA. (2016) Venetoclax activity in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *Journal of Clinical Oncology* 34:abstr 7519.
 25. Janssen. Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060). Named Patient Program. Dostęp: <https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjxrOTL3ZbRAhWGkywKHTN7BTUQFggeMAA&url=http%3A%2F%2Ffredbook.streamliners.co.nz%2FCLL%2520NPP%2520Treatment%2520Guidelines.pdf&usq=AFQjCNET2QA--eXtlgCRw9F3oTPI2TXy6Q>.
 26. (2014) Chronic lymphocytic leukemia. Leukemia & Lymphoma Society Dostęp: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/cll.pdf (7.12.2016).
 27. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ. (2008) Wytuczne iwCLL. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111(12):5446–5456.
 28. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20):2375–2390.
 29. Zenz T, Mertens D, Döhner H, Stilgenbauer S. (2011) Importance of genetics in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Reviews* 25(3):131–137.
 30. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, Bühler A, Edelmann J, Bergmann M, Hopfinger G, Hensel M, Hallek M, Döhner H, Stilgenbauer S. (2010) TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 28(29):4473–4479.
 31. Białaczki | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> (7.9.2016).
 32. Watson L, Wyld P, Catovsky D. (2008) Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur. J. Haematol.* 81(4):253–258.
 33. (2012) GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Fact sheets by population. IARC, WHO Dostęp: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (7.9.2016).
 34. Orphanet: B cell chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10899&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=chronic-lymphocytic-leukemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=B-cell-chronic-lymphocytic-leukemia&title=B-cell-chronic-lymphocytic-leukemia&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10899&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=chronic-lymphocytic-leukemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=B-cell-chronic-lymphocytic-leukemia&title=B-cell-chronic-lymphocytic-leukemia&search=Disease_Search_Simple) (18.11.2016).
 35. SEER. Leukemia, CSR 1975-2013. Dostęp: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_merged/sect_13_leukemia.pdf (7.9.2016).
 36. Panovská A, Doubek M, Brychtová Y, Mayer J. (2010) Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematologic practice: recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 10(4):297–300.
 37. Cancer Statistics for the UK | Cancer Research UK. Dostęp: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/s> (9.9.2016).
 38. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) 2016. Australian Cancer Incidence and Mortality (ACIM) books: Chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Canberra: AIHW. Dostęp: <http://www.aihw.gov.au/acim-books> (9.9.2016).
 39. Novak I, Jakšić O, Kuliš T, Batinjan K, Znaor A. (2012) Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. *Croat Med J* 53(2):115–123.
 40. Healey R, Patel JL, de Koning L, Naugler C. (2015) Incidence of chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis in Calgary, Alberta, Canada. *Leuk. Res.* 39(4):429–434.
 41. Mak V, Ip D, Mang O, Dalal C, Huang S, Gerrie A, Gillan T, Ramadan KM, Toze C, Au W-Y. (2014) Preservation of lower incidence of chronic lymphocytic leukemia in Chinese residents in British Columbia: a 26-year survey from 1983 to 2008. *Leuk. Lymphoma* 55(4):824–827.
 42. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, Tomotaka S, Morton LM, Weisenburger DD, Matsuo K. (2014) Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br. J. Haematol.* 164(4):536–545.
 43. Lee SJ, Tien H-F, Park HJ, Kim J-A, Lee DS. (2016) Gradual increase of chronic lymphocytic leukemia incidence in Korea, 1999-2010: comparison to plasma cell myeloma. *Leuk. Lymphoma* 57(3):585–589.
 44. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Denmark - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=208> (9.9.2016).

45. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Finland - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=246> (9.9.2016).
46. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Iceland - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=352> (9.9.2016).
47. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Norway - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=578> (9.9.2016).
48. Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, Bossard N, Monnereau A, French network of cancer registries (Francim). (2016) Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique* 64(2):103–112.
49. SEER. (2016) Age-adjusted SEER incidence and U.S. death dates and 5-year relative survival (percent) by primary cancer site, sex and time period. Dostęp: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_single/sect_01_table.05_2pgs.pdf.
50. SEER. (2016) Number of incidence cases, 2009-2013. Dostęp: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_single/sect_a_table.01_2pgs.pdf.
51. SEER stat fact sheets: chronic lymphocytic leukemia (CLL). Dostęp: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (15.11.2016).
52. SEER. (2016) Median age of cancer patients at diagnosis, 2009-2013 by primary cancer site, race and sex. Dostęp: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_merged/topic_med_age.pdf.
53. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczer B, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Monnereau A, Osca-Gelis G, Visser O, De Angelis R, EURO CARE-5 Working Group. (2014) Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol.* 15(9):931–942.
54. Centralny Rejestr Niespokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej - zachorowalność na białaczki w Polsce. Dostęp: http://www.szpik.info/index.php?option=com_content&task=view&id=72 (9.9.2016).
55. Raporty na podstawie danych centrum onkologii. Dostęp: <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (12.9.2016).
56. Centrum Onkologii w Warszawie. Raporty. Dostęp: <http://85.128.14.124/krn/> (24.11.2016).
57. Dzikowska J, Wojciechowska U. (2015) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Ministerstwo Zdrowia RP Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf> (7.12.2016).
58. Krajowy rejestr nowotworów. Białaczka limfatyczna (C91). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/bialaczka-limfatyczna-c91/> (7.12.2016).
59. (2016) Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbuvica_CLL_2016.04.01.pdf (16.9.2016).
60. NFZ. (2016) Pismo NFZ. Znak: DS02.0123.47.2016 2016.3293./2.
61. Dziaczkowska-Suszek J, Krawczyk-Kuliś M, Bartkowska-Chrobok A, Kyrzcz-Krzemień S. (2013) Znaczenie badania czynników prognostycznych przy rozpoznaniu przewlekłej białaczki limfocytowej. *Postępy Nauk Medycznych* 26(3):248–254.
62. Call TG, Norman AD, Hanson CA, Achenbach SJ, Kay NE, Zent CS, Ding W, Cerhan JR, Rabe KG, Vachon CM, Hallberg EJ, Shanafelt TD, Slager SL. (2014) Incidence of chronic lymphocytic leukemia and high-count monoclonal B-cell lymphocytosis using the 2008 guidelines. *Cancer* 120(13):2000–2005.
63. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, Stockero KJ, Nast DM, Flynn HC, Tschumper RC, Geyer S, Zent CS, Call TG, Jelinek DF, Kay NE, i in. (2006) Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 24(28):4634–4641.
64. Baumann T, Delgado J, Santacruz R, Martínez-Trillos A, Royo C, Navarro A, Pinyol M, Rozman M, Pereira A, Villamor N, Aymerich M, López C, Carrió A, Montserrat E. (2014) Chronic lymphocytic leukemia in the elderly: clinico-biological features, outcomes, and proposal of a prognostic model. *Haematologica* 99(10):1599–1604.
65. Tjønnfjord GE, Ly BE, Johannesen TB, Tierens A, Beiske K, Heim S, Jønsson V. (2012) Chronic lymphocytic leukaemia in Norway - incidence and prognostic markers at diagnosis. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 132(18):2056–2059.
66. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJS, Bezares RF, Pettitt AR, Hamblin T, Milligan DW, Child JA, Hamilton MS, Dearden CE, Smith AG, Bosanquet AG, Davis Z, i in. (2007) Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370(9583):230–239.
67. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, i in. (2010) Addition of

- rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376(9747):1164–1174.
68. Yoon J-H, Kim Y, Yahng S-A, Shin S-H, Lee S-E, Cho B-S, Eom K-S, Kim Y-J, Lee S, Kim H-J, Min C-K, Kim D-W, Lee J-W, Min W-S, Park C-W, i in. (2014) Validation of Western common recurrent chromosomal aberrations in Korean chronic lymphocytic leukaemia patients with very low incidence. *Hematol Oncol* 32(4):169–177.
 69. Qiu H-X, Xu W, Cao X-S, Zhou M, Shen Y-F, Xu Y-L, Sun X-M, Liu Q, Wang R, Qiu H-R, Wang J-S, Li J-Y. (2008) Cytogenetic characterisation in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia: a prospective, multicenter study on 143 cases analysed with interphase fluorescence in situ hybridisation. *Leuk. Lymphoma* 49(10):1887–1892.
 70. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Böttcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Bühler A, Winkler D, i in. (2011) Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 29(26):3559–3566.
 71. Fornecker L-M, Aurrán-Schleinitz T, Michallet A-S, Cazin B, Guieze R, Dilhuydy M-S, Zini J-M, Tomowiak C, Lepretre S, Cymbalista F, Brion A, Feugier P, Delmer A, Leblond V, Ysebaert L. (2015) Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am. J. Hematol.* 90(6):511–514.
 72. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, Bühler A, Schlenk RF, Groner S, Busch R, Hensel M, Dührsen U, Finke J, Dreger P, Jäger U, Lengfelder E, Hohloch K, Söling U, i in. (2009) Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 27(24):3994–4001.
 73. Stilgenbauer S, Cymbalista F, Leblond V. (2011) Alemtuzumab plus oral dexamethasone, followed by alemtuzumab maintenance or allogeneic transplantation in ultra high-risk CLL: interim analysis of a phase II study of the GCLLSG and fcgcl/MW. *Blood* 118(2854):.
 74. Fiegl M, Stauder R, Steurer M, Mian M, Hopfinger G, Brychtova Y, Skrabs C, Zabernigg A, Schmid F, Haslbaur F, Winder G, Walder A, Lang A, Voskova D, Greil R, i in. (2014) Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia: final results of a large observational multicenter study in mostly pretreated patients. *Ann. Hematol.* 93(2):267–277.
 75. Šimkovič M, Motyčková M, Belada D, Vodárek P, Kapoor R, Jaffar H, Vrbacký F, Žák P, Smolej L. (2016) Five years of experience with rituximab plus high-dose dexamethasone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Arch Med Sci* 12(2):421–427.
 76. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G, Stilgenbauer S, Dohner H, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst B, Hallek M, on behalf of the German CLL Study Group. (2014) Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 99(6):1095–1100.
 77. Satram-Hoang S, Reyes C, Hoang KQ, Momin F, Skettino S. (2013) The unmet need in chronic lymphocytic leukemia: impact of comorbidity burden on treatment patterns and outcomes in elderly patients. *Journal of Cancer Therapy* 04(08):1321.
 78. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, Bowen D, Kay N, Shanafelt T. (2008) Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 49(1):49–56.
 79. Gajewska A. (2009) Rola receptora BCR (B-cell receptor) w rozwoju przewlekłej białaczki limfocytowej z komórek B (PBL-B). *Acta Haematologica Polonica* 40(1):35–43.
 80. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. (2016) Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 104:169–182.
 81. Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS, Monnereau A, Nieters A, Clavel J, Call TG, Maynadie M, Lan Q, Clarke CA, Lightfoot T, Norman AD, i in. (2014) Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the interlymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project. *JNCI Monographs* 2014(48):41–51.
 82. Goldin LR, Landgren O, Marti GE, Caporaso NE. (2010) Familial aspects of chronic lymphocytic leukemia, monoclonal B-Cell lymphocytosis (MBL), and related lymphomas. *European J Clin Med Oncol* 2(1):119–126.
 83. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. (2004) Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood* 104(6):1850–1854.
 84. Parodi S, Santi I, Marani E, Casella C, Puppo A, Sola S, Fontana V, Stagnaro E. (2015) Chronic diseases, medical history and familial cancer, and risk of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in an adult population: a case-control study. *Cancer Causes Control* 26(7):993–1002.
 85. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, Hjalgrim H, Vineis P, Seniori Costantini A, Bracci PM, Holly EA, Willett E, Spinelli JJ, La Vecchia C, Zheng T, i in. (2008) Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 111(8):4029–4038.

86. Marcucci F, Mele A. (2011) Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood* 117(6):1792–1798.
87. Read D, Wright C, Weinstein P, Borman B. (2007) Cancer incidence and mortality in a New Zealand community potentially exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin from 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid manufacture. *Aust N Z J Public Health* 31(1):13–18.
88. Karakosta M, Delicha E-M, Kouraklis G, Manola KN. (2016) Association of various risk factors with chronic lymphocytic leukemia and its cytogenetic characteristics. *Arch Environ Occup Health* 71(6):317–329.
89. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Committee to review the health effects in Vietnam veterans of exposure to herbicides (tenth biennial update)*. Washington (DC) 2016.
90. Tsai H-T, Cross AJ, Graubard BI, Oken M, Schatzkin A, Caporaso NE. (2010) Dietary factors and risk of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: a pooled analysis of two prospective studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19(10):2680–2684.
91. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (30.9.2014).
92. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, Owusu-Ankomah KA, Seon BK, Catovsky D. (1997) Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am. J. Clin. Pathol.* 108(4):378–382.
93. Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. (2014) Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej. *Hygeia Public Health* 49(3):435–441.
94. Puiggros A, Blanco G, Espinet B, Puiggros A, Blanco G, Espinet B. (2014) Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: where we are and where we go, genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: where we are and where we go. *BioMed Research International*.
95. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. (2011) Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br. J. Haematol.* 154(1):14–22.
96. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C, ESMO Guidelines Committee. (2015) Wytyczne ESMO. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 26 Suppl 5:v78-84.
97. (2016) Wytyczne NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-Hodgkin's lymphomas version 1.2017. Dostęp: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nhl.
98. NIH USNL of M. (2016) TP53 gene. Dostęp: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TP53> (28.12.2016).
99. Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R. (2012) Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Invest.* 122(10):3432–3438.
100. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, Kipps TJ, Anderson MA, Brown JR, Gressick L, Wong S, Dunbar M, Zhu M, Desai MB, Cerri E, i in. (2016) Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 374(4):311–322.
101. Zenz T, Mertens D, Küppers R, Döhner H, Stilgenbauer S. (2010) From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat. Rev. Cancer* 10(1):37–50.
102. Döhner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, Weilguni T, Bentz M, Fischer K, Hunstein W, Lichter P. (1997) 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood* 89(7):2516–2522.
103. Rossi D, Fangazio M, Gaidano G. (2012) The spectrum of genetic defects in chronic lymphocytic leukemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 4(1):2011076.
104. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, Escaramis G, Jares P, Beà S, González-Díaz M, Bassaganyas L, Baumann T, Juan M, López-Guerra M, Colomer D, i in. (2011) Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 475(7354):101–105.
105. Winkler D, Schneider C, Kröber A, Pasqualucci L, Lichter P, Döhner H, Stilgenbauer S. (2005) Protein expression analysis of chromosome 12 candidate genes in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia* 19(7):1211–1215.
106. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM. (2002) Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99(24):15524–15529.
107. Klein U, Lia M, Crespo M, Siegel R, Shen Q, Mo T, Ambesi-Impiombato A, Califano A, Migliazza A, Bhagat G, Dalla-Favera R. (2010) The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell* 17(1):28–40.
108. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE, Iorio MV, Visone R, Sever NI, Fabbri M, Iuliano R, Palumbo T, Pichiorri F, Roldo C, Garzon R, i in. (2005) A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 353(17):1793–1801.
109. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, Smardova J, Benner A, Soussi T, Helfrich H, Heuberger M, Hoth P, Fuge M, Denzel T, Häbe S, Malcikova J, Kuglik P, Truong S, i in. (2010) TP53 mutation profile in chronic lymphocytic

- leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia* 24(12):2072–2079.
110. el Rouby S, Thomas A, Costin D, Rosenberg CR, Potmesil M, Silber R, Newcomb EW. (1993) p53 gene mutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia is associated with drug resistance and is independent of MDR1/MDR3 gene expression. *Blood* 82(11):3452–3459.
 111. Stilgenbauer S, Zenz T. (2010) Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:481–488.
 112. Rossi D, Fangazio M, Rasi S, Vaisitti T, Monti S, Cresta S, Chiaretti S, Del Giudice I, Fabbri G, Bruscaggin A, Spina V, Deambrogi C, Marinelli M, Famà R, Greco M, i in. (2012) Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 119(12):2854–2862.
 113. Mansouri L, Cahill N, Gunnarsson R, Smedby KE, Tjønnefjord E, Hjalgrim H, Juliusson G, Geisler C, Rosenquist R. (2013) NOTCH1 and SF3B1 mutations can be added to the hierarchical prognostic classification in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 27(2):512–514.
 114. Del Poeta G, Dal Bo M, Del Principe MI, Pozzo F, Rossi FM, Zucchetto A, Bomben R, Degan M, Rasi S, Rossi D, Bulian P, Gaidano G, Amadori S, Gattei V. (2013) Clinical significance of c.7544-7545 delCT NOTCH1 mutation in chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 160(3):415–418.
 115. Austen B, Powell JE, Alvi A, Edwards I, Hooper L, Starczynski J, Taylor AMR, Fegan C, Moss P, Stankovic T. (2005) Mutations in the ATM gene lead to impaired overall and treatment-free survival that is independent of IGVH mutation status in patients with B-CLL. *Blood* 106(9):3175–3182.
 116. Schaffner C, Stilgenbauer S, Rappold GA, Döhner H, Lichter P. (1999) Somatic ATM mutations indicate a pathogenic role of ATM in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 94(2):748–753.
 117. Guarini A, Marinelli M, Tavolaro S, Bellacchio E, Magliozzi M, Chiaretti S, De Propriis MS, Peragine N, Santangelo S, Paoloni F, Nanni M, Del Giudice I, Mauro FR, Torrente I, Foà R. (2012) ATM gene alterations in chronic lymphocytic leukemia patients induce a distinct gene expression profile and predict disease progression. *Haematologica* 97(1):47–55.
 118. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K, Werner L, Sivachenko A, DeLuca DS, Zhang L, Zhang W, Vartanov AR, Fernandes SM, Goldstein NR, Folco EG, i in. (2011) SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 365(26):2497–2506.
 119. Rossi D, Bruscaggin A, Spina V, Rasi S, Khiabani H, Messina M, Fangazio M, Vaisitti T, Monti S, Chiaretti S, Guarini A, Del Giudice I, Cerri M, Cresta S, Deambrogi C, i in. (2011) Mutations of the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: association with progression and fludarabine-refractoriness. *Blood* 118(26):6904–6908.
 120. Kyasa MJ, Hazlett L, Parrish RS, Schichman SA, Zent CS. (2004) Veterans with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) have a markedly increased rate of second malignancy, which is the most common cause of death. *Leuk. Lymphoma* 45(3):507–513.
 121. Tsimberidou A-M, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, Strom S, Freireich EJ, Medeiros LJ, Kantarjian HM, Keating MJ. (2009) Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 27(6):904–910.
 122. Oscier D, Dearden C, Eren E, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, Illidge T, Matutes E, Milligan DW, Pettitt A, Schuh A, Wimperis J. (2012) Wytyczne BCSH. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 159(5):541–564.
 123. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderl S, Burger J, Koller C, Lerner S, Kantarjian H, Wierda WG. (2011) Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 117(11):3016–3024.
 124. Foà R, Del Giudice I, Guarini A, Rossi D, Gaidano G. (2013) Clinical implications of the molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 98(5):675–685.
 125. Tam CS, Seymour JF. (2014) A new prognostic score for CLL. *Blood* 124(1):1–2.
 126. US Campath Distribution Program. Dostęp: <http://www.campath.com/> (7.12.2016).
 127. ChPL Zydelig (idelalizyb). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140918129578/anx_129578_pl.pdf.
 128. ChPL Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx_129815_pl.pdf.
 129. American Cancer Society. Radiation therapy for chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/treating/radiation-therapy.html> (3.1.2017).
 130. Robak T, Wrzesień-Kuś A, Wierzbowska A. (2002) Przeszczepianie komórek krwiotwórczych w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Acta Haematologica Polonica* 33(2):153–166.
 131. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, ESMO. (2016) Wytyczne ESMO. ESMO eUpdate – chronic lymphocytic leukaemia treatment recommendations. Dostęp: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>.


132. Gladstone DE, Fuchs E. (2012) Hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Oncol* 24(2):176–181.
133. Dreger P, Brand R, Milligan D, Corradini P, Finke J, Lambertenghi Delilieri G, Martino R, Russell N, van Biezen A, Michallet M, Niederwieser D, Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. (2005) Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia* 19(6):1029–1033.
134. Montserrat E, Dreger P. (2016) Treatment of chronic lymphocytic leukemia with del(17p)/TP53 mutation: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or BCR-signaling inhibitors? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16 Suppl:S74-81.
135. Markiewicz M, Kyrzcz-Krzemień S. (2011) Allogeneic hematopoietic cell transplantation: current state and future perspectives. *Postępy Nauk Medycznych* 6:479–485.
136. Follows G, Bloor A, Dearden C. (2015) BCSH. Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel. Dostęp: http://www.bcshguidelines.com/documents/Interim_statement_CLL_guidelines_version6.pdf.
137. (2007) Wytyczne NICE. Fludarabine monotherapy for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA119). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta119/resources/fludarabine-monotherapy-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598081276869>.
138. (2002) Wytyczne NICE. Guidance on the use of fludarabine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia (TA29). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta29/resources/guidance-on-the-use-of-fludarabine-for-bcell-chronic-lymphocytic-leukaemia-2294464585669>.
139. (2009) Wytyczne NICE. Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA174). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174/resources/rituximab-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598435675845>.
140. (2010) Wytyczne NICE. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab (TA202). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta202/resources/ofatumumab-for-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-refractory-to-fludarabine-and-alemtuzumab-82600185835717>.
141. (2010) Wytyczne NICE. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (TA193). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta193/resources/rituximab-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598554928581>.
142. (2011) Wytyczne NICE. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA216). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta216/resources/bendamustine-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-82600253020357>.
143. (2015) Wytyczne NICE. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia (TA359). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/resources/idelalisib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602676706245>.
144. (2015) Wytyczne NICE. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA343). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602606162373>.
145. (2015) Wytyczne NICE. Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA344). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344/resources/ofatumumab-in-combination-with-chlorambucil-or-bendamustine-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602607841989>.
146. (2016) Wytyczne NICE. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag492/documents/final-appraisal-determination-document>.
147. (2015) Wytyczne AHS. AHS chronic lymphocytic leukemia. Clinical practice guideline LYHE-007. Dostęp: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
148. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, von Tresckow J, Engelke A, Maurer C, Kovacs G, Herling M, Tausch E, Kreuzer K-A, Eichhorst B, i in. (2016) Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 127(2):208–215.
149. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/12/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf>.
150. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia urzędowego wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf.
151. CADTH. (2016) Pan-Canadian oncology drug review initial clinical guidance report. Venetoclax (Venclexta) for chronic lymphocytic leukemia.
152. Dane dla polskich pacjentów po niepowodzeniu BCRi.

153. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, Howlett C, Skarbnik AP, Cheson BD, Zent CS, Pu JJ, Kiselev P, Foon K, Lenhart J, Henick Bachow S, i in. (2017) Optimal Sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia: Results from a Multi-Center Study of 683 Patients. *Ann. Oncol.*
154. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2016) Kod ATC - wenetoklaks. Dostęp: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX52.
155. (2016) Decyzja wykonawcza komisji z dnia 5.12.2016 udzielająca na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady pozwolenia na dopuszczenie do obrotu „Venclyxto - wenetoklaks”, sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/dec_136381_pl.pdf (28.12.2016).
156. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (28.12.2016).
157. ECOG-ACRIN. ECOG Performance Status. Dostęp: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.

11. SPIS TABEL

Tabela 1.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dla wenetoklaksu (aktualizacja 14 listopada 2017 r.).....	10
Tabela 2.	Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce dla białaczki limfatycznej (C91) na podstawie danych KRN	20
Tabela 3.	Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z białaczką limfatyczną według KRN [58].....	20
Tabela 4.	Liczba pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce – dane NFZ [59].....	20
Tabela 5.	Częstość występowania del17p w badaniach klinicznych i epidemiologicznych w populacji z PBL	22
Tabela 6.	Badania wykonywane w procesie diagnostycznym przewlekłej białaczki limfocytowej [20, 27, 80, 92]	28
Tabela 7.	Immunofenotyp limfocytów B w chorobach limfoproliferacyjnych [80].....	29
Tabela 8.	Zestawienie najważniejszych aberracji chromosomowych oraz mutacji punktowych występujących w PBL	31
Tabela 9.	Zestawienie czynników prognostycznych w przebiegu PBL [122].....	33
Tabela 10.	Hierarchiczny model aberracji chromosomowych na podstawie pracy Döhnera 2000 [11].....	34
Tabela 11.	Skale oceny stopnia zaawansowania PBL [10, 96].....	42
Tabela 12.	Sposób postępowania z pacjentem w zależności od stadium zaawansowania PBL [27].....	42
Tabela 13.	Skala oceny stopnia zaawansowania PBL wg GCLLSG [125].....	43
Tabela 14.	Zestawienie leków najczęściej stosowanych w leczeniu PBL z podziałem na grupy.....	44
Tabela 15.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu PBL.....	48
Tabela 16.	Zalecane schematy leczenia u chorych z PBL z del17p i/lub mTP53.....	51
Tabela 17.	Zalecane schematy leczenia u chorych z PBL bez del17p i/lub mTP53.....	53
Tabela 18.	Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu PBL w Polsce [23, 127, 128, 149, 150].....	60
Tabela 19.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie	61
	63
Tabela 21.	Charakterystyka pacjentów w badaniach Mato 2016 i Mato 2017	66
Tabela 22.	Odpowiedź na leczenie w stratyfikacji na zastosowaną terapię post-BCRi (zestawienie wyników)	66
Tabela 23.	Podsumowanie wyboru komparatorów dla VEN.....	69
Tabela 24.	Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Venclyxto® [23]	73
Tabela 25.	Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania produktu leczniczego Venclyxto® [23]	73
Tabela 26.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	75
Tabela 27.	Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS [16, 18]	88
Tabela 28.	Skala sprawności wg ECOG [157]	89
Tabela 29.	Kryteria oceny skuteczności leczenia chorych na PBL wg <i>International on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)</i> [10, 27]	89

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Współczynnik zapadalności i umieralności na 100 tys. na PBL w latach 1975-2012 w USA na podstawie danych z rejestru SEER [51].....	16
Wykres 2.	Zapadalność na PBL w USA w latach 2009 – 2013 na podstawie statystyk SEER z podziałem na grupy wiekowe [35]	17
Wykres 3.	Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL/SLL w latach 1997-1999 i 2006-2008 na podstawie wyników badania EURO CARE-5 w podziale na regiony Europy [53]	18
Wykres 4.	Krzywa przeżycia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce na podstawie danych NFZ z lat 2012-2015 [59].....	21
Wykres 5.	Standaryzowany współczynnik zapadalności na białaczkę limfatyczną w Polsce, dane z 2013 r. wg KRN	21
Wykres 6.	Standaryzowany współczynnik umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce, dane z 2014 r. wg KRN	22
Wykres 7.	Częstość występowania chorób współtowarzyszących w populacji z PBL wg CIRS i NCI-CS na podstawie badania Satram-Hoang 2013 [77]	25
Wykres 8.	Przeżycie całkowite pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badań CLL4 i CLL5 [76].....	25
Wykres 9.	Przeżycie wolne od progresji dla pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badania CLL4 i CLL5 [76].....	26
Wykres 10.	Najczęstsze lokalizacje wtórnych nowotworów w trakcie późnego stadium PBL u 551 pacjentów (Tsimberdou, 2009) [121].....	33
Wykres 11.	Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL w większości wcześniej nieleczonych z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Döhner 2000 [11]	35
Wykres 12.	Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL leczonych FCR z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [123]	35
Wykres 13.	Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PBL leczonych FCR z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [123]	36
Wykres 14.	Krzywa przeżycia całkowitego u pacjentów z PBL w zależności od obecności mutacji TP53 na podstawie pracy Zenz 2010 [30].....	36
Wykres 15.	Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PBL w zależności od obecności mutacji TP53 na podstawie pracy Zenz 2010 [30].....	37
Wykres 16.	Krzywa przeżycia całkowitego pacjentów po zakończeniu leczenia ibrutinibem na podstawie pracy Jain 2015 [12].....	39
Wykres 17.	Krzywa przeżycia pacjentów z PBL, którzy przerwali terapię ibrutinibem z powodów innych niż progresja choroby na podstawie pracy Maddocks 2015 [13].....	39
Wykres 18.	Krzywa przeżycia pacjentów z PBL, którzy przerwali terapię ibrutinibem z powodu progresji choroby na podstawie pracy Maddocks 2015 [13].....	40
Wykres 19.	Krzywa przeżycia całkowitego u pacjentów przerywających terapię BCRi na podstawie pracy Mato 2016 [14]	40
Wykres 20.	Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów przerywających terapię BCRi na podstawie pracy Mato 2016 [14]	41
Wykres 21.	Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z PBL w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg skali Rai'a i Biniet'a	42
Wykres 22.	Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL wg skali GCLLSG [125]	43
		64

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Ścieżki sygnałowe w PBL oraz miejsce oddziaływania nowych cząsteczek – wenetoklaksu, ibrutynibu i idelalazybu (na podstawie publikacji Hallek 2015 [20]).....	27
Rysunek 2. Delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) [98]	30
Rysunek 3. Przewidywany czas przeżycia pacjentów z PBL z uwzględnieniem mutacji i aberracji cytogenetycznych w porównaniu z populacją ogólną. Przewidywany czas przeżycia oszacowano w 10-letniej perspektywie [124]	37
Rysunek 4. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z grup wysokiego ryzyka na podstawie zaleceń EBMT/ERIC i ESMO w odniesieniu do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych	47
Rysunek 5. Schemat postępowania w leczeniu PBL na podstawie polskich wytycznych praktyki klinicznej [16, 18].....	56
Rysunek 6. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z PBL z uwzględnieniem leczenia wenetoklaksem	70

APPENDIX A. (ANEKS)

A.1. Dodatkowe materiały

Tabela 27.
Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS [16, 18]

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

Opis	Stopień dysfunkcji	Liczba punktów
Psychiczny		
Razem		

Tabela 28.
Skala sprawności wg ECOG [157]

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

Tabela 29.
Kryteria oceny skuteczności leczenia chorych na PBL wg *International on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) [10, 27]*

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie
Ogólna / Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) [Overall / objective response rate]	Łączna częstość wystąpienia całkowitych i częściowych odpowiedzi: CR + PR
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) [Complete response]	<p>Odpowiedź całkowita definiowana jest jako obecność <u>wszystkich</u> poniższych kryteriów po ≥ 2 mies. od zakończenia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba limfocytów $< 4 \times 10^9/l$ • limfocyty w szp ku kostnym $< 30\%$ utkania, nietworzące grudek • brak limfadenopatii • brak splenomegalii lub hepatomegalii • brak objawów podmiotowych • elementy morfotyczne i parametry krwi w ilości <ul style="list-style-type: none"> ○ neutrofile: $> 1,5 \times 10^9/l$ ○ PLT $> 100 \times 10^9/l$ ○ Hb > 110 g/l
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) [Partial response]	<p>Częściowa odpowiedź definiowana jest jako obecność ≥ 2 z poniższych kryteriów przez okres ≥ 2 mies.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spadek ilości limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych • limfadenopatia: zmniejszenie o $\geq 50\%$ • splenomegalia lub hepatomegalia: zmniejszenie o $\geq 50\%$ <p>oraz uzyskania ≥ 1 z poniższych kryteriów bez konieczności stosowania czynników wzrostu, a w przypadku Hb również transfuzji krwi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neutrofile: $> 1,5 \times 10^9/l$ • PLT $> 100 \times 10^9/l$ lub wzrost o $> 50\%$ • Hb > 110 g/l lub wzrost o $> 50\%$

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie
Progresja choroby (PD) [Progressive disease]	Choroba progresywna w trakcie lub po zakończeniu terapii definiowana jest jako obecność ≥ 1 z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> • limfadenopatia • hepatomegalia lub splenomegalia: wzrost o $\geq 50\%$ lub rozpoznanie <i>de novo</i> • wzrost liczby limfocytów B o $\geq 50\%$ z liczbą $\geq 5000 /\mu\text{l}$ • transformacja Richtera • obecność cytopenii związanej z PBL (neutropenii, anemii lub trombocytopenii) lub progresja cytopenii w okresie ≥ 3 mies. od zakończenia terapii definiowana jako: spadek Hb o 20 g/l lub w poziom < 100 g/l albo spadek PLT o $> 50\%$ lub poziom $< 100\ 000/\mu\text{l}$.
Stabilizacja choroby (SD) [Stable disease]	Choroba stabilna definiowana jest u pacjenta z brakiem CR lub PR, u którego jednocześnie nie doszło do rozwoju choroby progresywnej.
Niepowodzenie leczenia (TF) [Treatment failure]	Niepowodzenie terapii definiowane jest jako: brak odpowiedzi na leczenie (<i>nonresponse</i>), choroba stabilna, choroba progresywna lub zgon pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) [Progression free survival]	Czas przeżycia wolny od progresji definiowany jest jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia / randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.
Przeżycie całkowite (OS) [Overall survival]	Przeżycie całkowite mierzone jest od momentu rozpoczęcia leczenia / randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
Choroba resztkowa (MRD) [Minimal residual disease]	Choroba resztkowa definiowana jest u pacjentów z CR, u których za pomocą czułych metod diagnostycznych, np. PCR typu ASO stwierdza się obecność przetrwałych zmienionych nowotworowo komórek w ilościach nie wystarczających do wywołania objawów klinicznych, ale będących przyczyną nawrotu choroby.
Nawrót choroby [Relapse]	Nawrót choroby definiowany jest u pacjentów, którzy w wyniku leczenia osiągnęli CR lub PR, a następnie w ciągu ≥ 6 mies. wykazują objawy progresji choroby.
Choroba oporna na leczenie [Resistance]	Choroba oporna definiowana jest jako niepowodzenie leczenia lub jako progresja w czasie ≤ 6 mies. od podania leczenia indukującego remisję.

Kryteria odpowiedzi na leczenie w poszczególnych badaniach klinicznych mogły różnić się od zaprezentowanych w tabeli powyżej
PCR – Polymerase Chain Reaction, Allele Specific Oligonucleotide, PLT – płytki krwi, Hb – hemoglobin