

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.00



WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU Z RYTUKSYMABEM W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ BEZ DELECJI 17P I/LUB MUTACJI TP53



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Zamawiającego reprezentował:

Pan Przemysław Kułach

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	9
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	12
2.1. Definicja	12
2.2. Epidemiologia.....	13
2.2.1. Epidemiologia przewlekłej białaczki limfocytowej.....	13
2.2.2. Częstość występowania del17p i mTP53 w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej	19
2.2.3. Częstość występowania chorób współistniejących w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej	21
2.2.4. Liczebność populacji docelowej	23
2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka	23
2.4. Rozpoznanie i diagnostyka różnicowa.....	25
2.5. Obraz kliniczny.....	28
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne	30
2.6.1. Rokowanie zależne od nieprawidłowości genetycznych	30
2.6.2. Rokowanie zależne od negatywizacji MRD.....	34
2.7. Ocena stopnia zaawansowania choroby	36
2.8. Leczenie	38
Radioterapia	40
Przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT).....	41
2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	42
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	44
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej	44
3.1.1. Kryteria rozpoczęcia terapii.....	45
3.1.2. Zalecenia terapeutyczne dla pacjentów z opornością lub nawrotem PBL.....	45
3.2. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.....	52
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	54
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	54

4.2. Aktualna praktyka kliniczna.....	57
4.3. Rekomendacje finansowe.....	57
4.4. Proponowany program lekowy [dane poufne]	58
5. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	60
6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	62
6.1. Wenetoklaks.....	62
6.2. Rytuksymab	64
6.3. Bendamustyna	66
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO.....	69
7.1. Populacja docelowa	69
7.2. Interwencja.....	69
7.3. Komparatory.....	69
7.4. Punkty końcowe	69
7.5. Metodyka badań.....	69
8. ZAKRES ANALIZY OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	70
8.1. Analiza kliniczna.....	70
8.2. Analiza ekonomiczna	70
8.3. Analiza wpływu na budżet.....	71
8.4. Podsumowanie.....	71
9. BIBLIOGRAFIA	73
10. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	82
10.1. Spis tabel	82
10.2. Spis rysunków	83
10.3. Spis wykresów	83
ANEKS A. DODATKOWE MATERIAŁY	84

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AHS	Kanadyjska instytucja zapewniająca opiekę zdrowotną w prowincji Alberta (<i>Alberta Health Services</i>)
ALEM	Alemtuzumab
Allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Auto-HSCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
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>)
bd	Brak danych
BEND	Bendamustyna
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
CIRS	Skala oceny chorób współistniejących (<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>)
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>)
CTCAE	Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</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>)
EBMT	Europejska Grupa Przeszczepiania Krwi i Szpiku (<i>European Society of Blood and Marrow Transplantation</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FCR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (<i>Fluorescence in situ hybridization</i>)
GCLLSG	Akronim badania (<i>German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>fr. Haute Autorité de Santé</i>)
Hb	Hemoglobina
HDMP	Wysokie dawki metyloprednizolonu (<i>High-dose Methylprednisolone</i>)
HIV	Wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)

H SCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgVH	Geny kodujące zmienne części łańcucha ciężkiego immunoglobulin (<i>Immunoglobulin Variable Heavy Chain</i>)
iwCLL	Międzynarodowe warsztaty CLL (<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
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>)
NCI-CS	Skala współwystępowania chorób wg Narodowego Instytutu Nowotworów (<i>National Cancer Institute Comorbidity Score</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak niezziarniczny (<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>)
PCR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z pentostatyny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free Survival</i>)
PLT	Płytki krwi
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
PrL	Program lekowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTHiT	Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
RIC	Niepełne kondycjonowanie (<i>Reduced-intensity conditioning</i>)
RTX	Rytuksymab
TE	Pacjenci wcześniej leczeni z oporną lub nawrotową postacią choroby (<i>Treatment experience</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza (<i>Tumor Lysis Syndrome</i>)
TN	Pacjenci nieleczeni
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>)
SMC	Szkocka Agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</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>)

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) w połączeniu z rytuksymabem (RTX) stosowanego w leczeniu odpornej lub nawrotowej, przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), u pacjentów spełniających następujące kryteria:

- wiek 18 lat i powyżej,
- stan sprawności wg ECOG 0–1 (*European Cooperative Oncology Group*),
- brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych,
- **brak del17p lub/i mTP53**,
- stwierdzona:
 - **oporność PBL po co najmniej 1. linii immunochemioterapii** (definiowana jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia) lub
 - **wczesny nawrót PBL po pierwszej 1. linii immunochemioterapii** (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia).

W dalszej części analizy dla uproszczenia powyżej zdefiniowana populacja będzie nazywana populacją chorych z nawrotową/oporną PBL bez del17p i/lub mTP53 (populacja docelowa).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
4. aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię złożoną z wenetoklaksu i rytuksymabu w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

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% do 30% wszystkich białaczek [1–3]. 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 [2, 3]. PBL stanowi zróżnicowaną pod względem genetycznym i molekularnym chorobę, co przekłada się na obraz kliniczny i wyniki leczenia. Obecnie uważa się, że najbardziej niekorzystnym pod względem rokowania markerem genetycznym jest obecność del17p i/lub mutacji genu TP53, która wymaga zindywidualizowanego podejścia przy wyborze optymalnego postępowania terapeutycznego [4]. W równie trudnej sytuacji pod względem rokowania znajdują się pacjenci, którzy doświadczali nieskuteczności dotychczasowego leczenia w postaci immunochemioterapii [5–7].

Pomimo wprowadzenia w ciągu ostatnich 50 lat różnorodnych opcji terapeutycznych do leczenia PBL, choroba ta pozostaje nadal nieuleczalna [8]. Jediną opcją terapeutyczną, dającą szansę na całkowite wyleczenie jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy rodzinnego (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), 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 nielicznej grupy pacjentów [2, 9, 10]. Ostatnie lata przyniosły zdecydowany postęp w leczeniu pacjentów z PBL. Zarejestrowano nowe leki m.in. inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B (BCRi – ibrutynib, idelalizyby) oraz inhibitor białka antyapoptotycznego Bcl-2 – wenetoklaks, o zupełnie odmiennych mechanizmach działania, niż stosowana dotychczas chemioterapia czy immunochemioterapia. Monoterapia ww. lekami stała się prawdziwym przełomem w leczeniu PBL, głównie z uwagi na istotne klinicznie korzyści wśród pacjentów z nawrotem choroby lub opornością na stosowane wcześniej schematy leczenia, a także wśród chorych z del17p i/lub mutacją TP53. Terapie te hamują szlaki prowadzące do rozwoju choroby i są lepiej tolerowane przez pacjentów starszych, z chorobami współistniejącymi.

Dostępność do nowych i skutecznych terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z PBL w Polsce jest utrudniona z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych skutecznych opcji terapeutycznych (np. wenetoklaks w monoterapii). Dopiero we wrześniu 2017 roku rozpoczęto finansowanie ibrutynibu, przy czym dotyczy to wyłącznie wąskiej grupy pacjentów z obecnością del17p i/lub mutacji w genie TP53 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii [11]. Aktualnie w szczególnie niekorzystnej sytuacji znajdują się pacjenci bez obecności del17p i/lub mTP53, u których wystąpiła oporność lub tzw. wczesny nawrót choroby (populacja docelowa). Możliwości terapeutyczne w tej grupie pacjentów, są istotnie ograniczone i polegają na stosowaniu standardowych schematów chemioimmunoterapeutycznych, które u tych chorych cechują się ograniczoną skutecznością, pozostawiając ją w stanie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych (*therapeutic unmet need*). Jednocześnie skuteczność nowych leków, ukierunkowanych molekularnie w tej grupie chorych jest analogiczna, jak u pacjentów z del17p i/lub mTP53. W związku z ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi chorych z populacji docelowej, konieczne wydaje się wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych a zarazem skutecznych opcji.

W listopadzie 2018 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicine Agency*) poszerzyła dotychczasowe wskazania wenetoklaksu, umożliwiając stosowanie tego leku w terapii skojarzonej

z rytuksymabem w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii [12]. Wspomniana terapia została dopuszczona do obrotu na terenie UE na podstawie decyzji, mającej charakter tzw. warunkowej rejestracji (*conditional approval*), pomimo jeszcze niekompletnych danych klinicznych¹, ze względu na to, iż z punktu widzenia zdrowotności społeczeństwa stanowi istotną opcję terapeutyczną [13, 14]. Ponadto, o istotnym znaczeniu terapii skojarzonej wenetoklaks + rytuksymab świadczy także fakt, że w czerwcu 2018 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) nadała jej status tzw. terapii przełomowej (*breakthrough therapy*) we wskazaniu obejmującym oporną/nawrotową PBL. Status ten przyznawany jest interwencjom charakteryzującym się znacznymi korzyściami klinicznymi (pomimo dostępności jedynie wstępnych danych klinicznych) w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych dedykowanych poważnym lub zagrażającym życiu schorzeniom [13, 14].

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu potwierdzono w ramach randomizowanego badania klinicznego III fazy – MURANO, w którym wykazano, że stosowanie wenetoklaksu i rytuksymabu w populacji pacjentów z oporną/nawrotową PBL przyczynia się do poprawy rokowania w zakresie przeżycia niezależnie od obecności zaburzeń cytogenetycznych. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 mies. nie zostały osiągnięte mediany przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego. Po 24. i 36. miesiącach obserwacji przy życiu pozostało odpowiednio 92% i 88% chorych w grupie terapii skojarzonej VEN + RTX. Ponadto, u większości pacjentów (62%) odnotowano wysoki współczynnik negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) we krwi obwodowej [15, 16]. Oznacza to, że stosowanie ww. terapii złożonej pozwala uzyskać głęboką i trwałą odpowiedź na leczenie u pacjentów o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Dodatkową zaletą terapii VEN + RTX jest arbitralnie określony czas trwania leczenia wynoszący 2 lata (przykładowo terapię z wykorzystaniem ibrutynibu – jednej ze skutecznych opcji terapeutycznych w PBL prowadzi się nawet po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności). Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem stanowi tym samym odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów obejmujących populację docelową. Można tym samym stwierdzić, że finansowanie produktu leczniczego Venclyxto® podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem pozwoli zwiększyć skuteczność leczenia pacjentów z oporną lub nawrotową PBL bez del17p lub/i mTP53.

¹ Data zakończenia głównego badania klinicznego MURANO przypada na grudzień 2021.

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 nieziarniczych (*non-Hodgkin lymphomas, NHL*), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich nacieki do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziona w wyniku upośledzonego procesu apoptozy [17].

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) 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 przepływowej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkiem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową) [18].

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 $5,0 \times 10^9/l$ [18, 19].

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, *immunoglobulin heavy chain variable gene*). 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 (mTP53). W momencie rozpoznania PBL, del17p występuje u ok. 3,4-8,5% pacjentów, a w przypadku nawrotu lub opornej na leczenie choroby odsetek ten wzrasta do nawet 37% [20]. Mutacja TP53 rzadko występuje jako izolowana forma zaburzeń cytogenetycznych – w ponad 50% przypadków rozpoznaje się ją łącznie z del17p [21].

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Epidemiologia przewlekłej białaczki limfocytowej

2.2.1.1. Dane światowe

Chorobowość

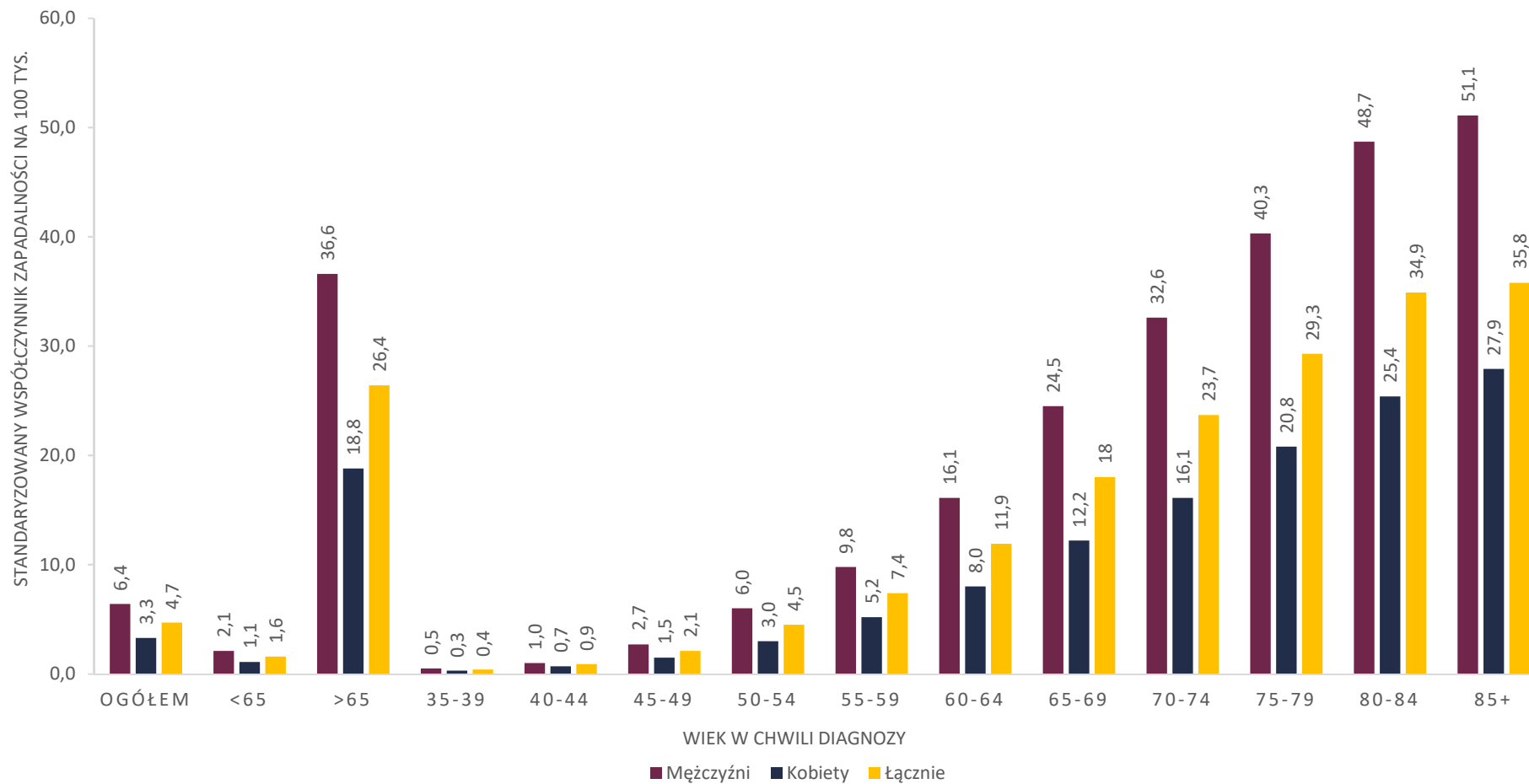
Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) to najczęstsza postać białaczki u osób dorosłych, stanowiąca ok. 25% wszystkich białaczek (wg niektórych źródeł odsetek ten może wynosić nawet 34%) oraz ok. 70% białaczek limfocytowych [3, 22, 23]. Najwyższą liczbę chorych odnotowuje się w populacji zamieszkującej Europę i Amerykę Północną, podczas gdy chorobowość wśród osób rasy orientalnej, w tym głównie azjatyckiej, jest bardzo niska [3, 22]. 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 [24]. Współczynnik chorobowości na PBL na świecie, zgodnie z danymi opublikowanymi w 2015 roku na portalu ORPHANET, wynosi 1-5/10 000 [25].

Zapadalność

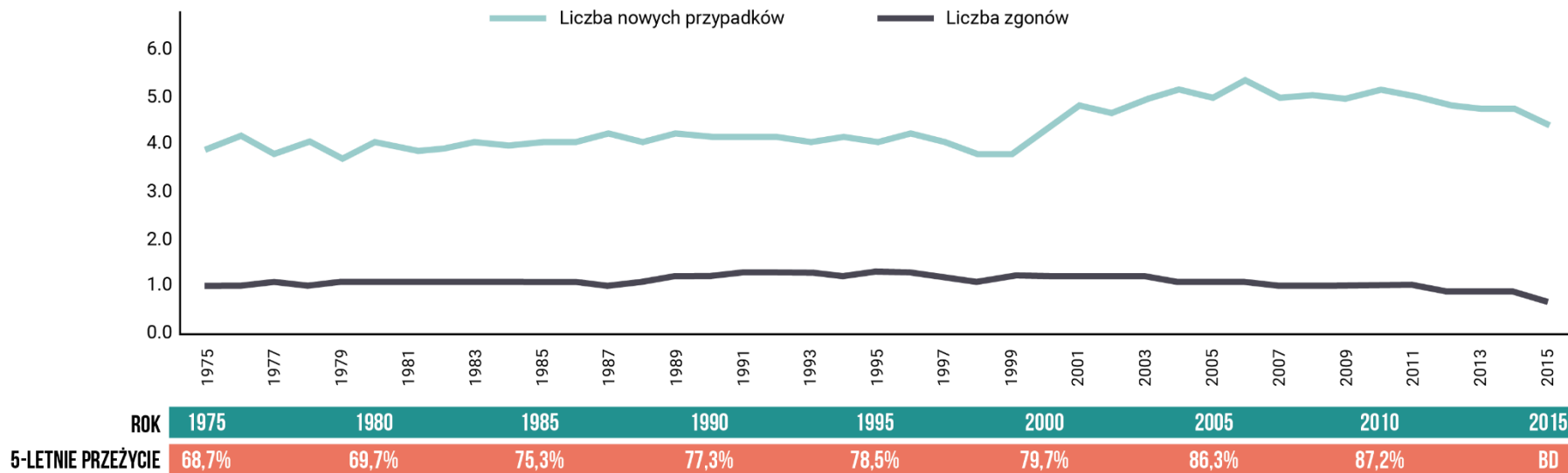
Najbardziej aktualne dane pochodzące z rejestrów oraz badań epidemiologicznych wskazują, że najwyższą zapadalnością cechują się kraje Europy, Ameryki Północnej oraz Australii, zaś najniższą kraje Azji i Pacyfiku [26–39].

Analiza szczegółowych danych z lat 2011-2015, pochodzących z amerykańskiego rejestru SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), wskazuje jednoznacznie, że PBL to choroba osób starszych. Wartość współczynnika zapadalności w przeliczeniu na 100 tys. wynosiła 1,6 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 4,7/100 tys. [26, 40, 41]. Mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (mężczyźni 69, kobiety 72 lata) [42]. PBL diagnozuje się niemal dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet [26] (Wykres 1). Wartości współczynnika zapadalności utrzymywały się na względnie stałym poziomie w latach 1975-1995, natomiast na początku XXI wieku obserwowano nieznaczny wzrost (Wykres 2) [41]. Interpretację tej zmienności utrudniają zmiany w zakresie kryteriów diagnostycznych oraz w sposobie raportowania poszczególnych podtypów białaczek jakie miały miejsce na przestrzeni ostatnich lat, ponadto odpowiadać za nie może poprawa diagnostyki z jednej strony oraz starzenie się społeczeństw z drugiej strony.

Wykres 1.
Zapadalność na PBL w USA w latach 2011 – 2015 na podstawie statystyk SEER z podziałem na grupy wiekowe [26]



Wykres 2.
Współczynnik zapadalności i umieralności na 100 tys. na PBL w latach 1975-2015 w USA na podstawie danych z rejestru SEER [41]



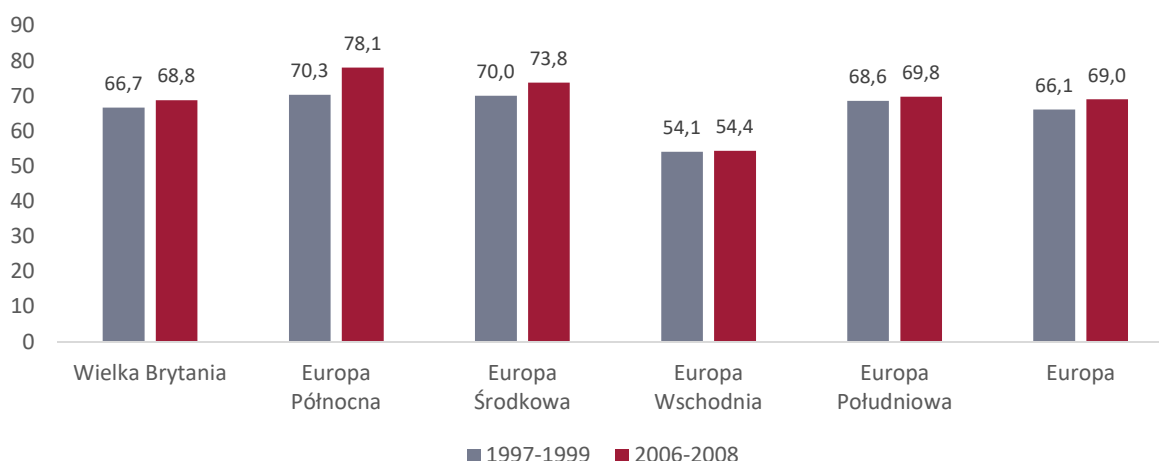
Umieralność

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 2018 roku w USA spodziewanych jest blisko 4,5 tys. zgonów z powodu PBL [41].

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 19%, tj. z 68,1% w roku 1975 do blisko 87,2% w 2010 roku (Wykres 2) [41]. 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 populacji ogólnej [43].

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 [43]



SLL – chłoniak z małych limfocytów (*small cell lymphoma*)

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.

2.2.1.2. Dane polskie

Według danych raportowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) współczynnik zachorowalności na PBL wynosi 4,2 na 100 tys. na rok, zaś według danych raportowanych w 2016 r. na stronie internetowej Centralnego Rejestru Niespokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej oszacowano, iż na PBL zapada ok. 1 300 osób rocznie [2, 44].

Najbardziej aktualne dane z 2015 roku, zebrane w raportach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przez Centrum Onkologii w Warszawie, obejmują łącznie pacjentów z białaczką limfatyczną ogółem (ICD-10 C91) bez zawężeń do podkodów dla PBL (ICD-10 C91.1) [45]. Według tych danych liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosiła 1 883, z czego 1 066 przypadków odnotowano u mężczyzn i 817 u kobiet (Tabela 1, Wykres 5). Według starszych danych z 2013 r. 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) [46]. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów PBL stanowi ok. 70% wszystkich białacek limfatycznych, co w przeliczeniu daje około 1 318 nowych zachorowań na PBL w 2015 roku [22].

Szacuje się, iż białaczka limfatyczna stanowi 1,2 oraz 1,3% zgonów nowotworowych odpowiednio u kobiet i mężczyzn. Według danych KRN z 2015 roku liczba zgonów z powodu białaczki limfocytowej wynosiła 1 279, z czego 721 wystąpiły u mężczyzn a 558 u kobiet. Oszacowane na tej podstawie standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły 2,3 na 100 tys. u mężczyzn i 1,1 na 100 tys. u kobiet (Tabela 1) [45]. Starsze dane z 2013 roku wskazują, że 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 [22, 45, 46]. 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 2) [47].

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 3) [48]. 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 3, Wykres 4) [48].

Tabela 1.
Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce dla białaczki limfatycznej (C91) na podstawie danych KRN

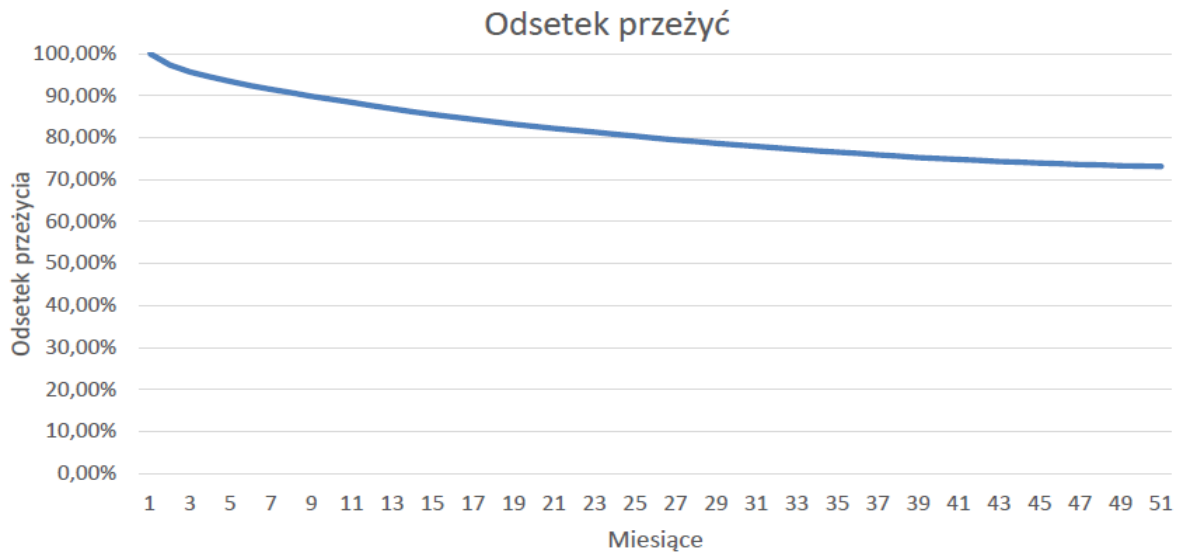
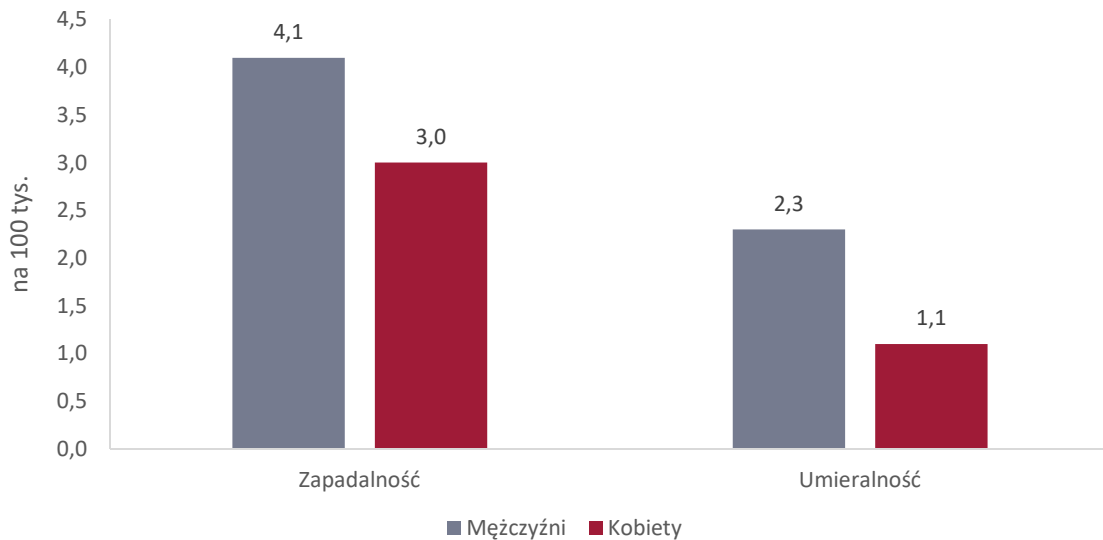
Płeć	Liczba osób	Współczynnik standaryzowany / 100 tys.
Zachorowalność w 2015 roku		
Mężczyźni	1 066	4,1
Kobiety	817	3,0
Ogółem	1 883	–
Zgony w 2015 roku		
Mężczyźni	721	2,3
Kobiety	558	1,1
Ogółem	1 279	–

Tabela 2.
Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z białaczką limfatyczną według KRN [47]

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

Tabela 3.
Liczba pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce – dane NFZ [48]

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 [48]****Wykres 5.****Standaryzowany współczynnik zapadalności na białaczkę limfatyczną w Polsce, dane z 2015 r. wg KRN****2.2.2. 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 4). Częstość występowania del17p wśród pacjentów przerywających terapię BCRI wynosi 34% [7]. 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 [21].

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 [49]. 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 [50].

Tabela 4.
Częstość występowania del17p w badaniach klinicznych i epidemiologicznych w populacji z PBL

Badanie	Lokalizacja	N	% pacjentów z del17p
Pacjenci wcześniej nieleczeni			
Call 2014 [51]	USA	79	3,4%
Shanafelt 2006 [52]	USA	167	4,6%
Baumann 2014 [53]	Hiszpania	641	8,5%
Tjønnfjord 2012 [54]	Norwegia	222	7%
CLL4 [55]	m.in.: Argentyna / Chorwacja / Grecja / Irlandia / Włochy / Nowa Zelandia / Rosja / Wielka Brytania	777	6%
CLL8 [56]	m.in.: Australia / Austria / Belgia / Czechy / Dania / Francja / Niemcy / Izrael / Włochy / Nowa Zelandia / Hiszpania	621	8,2%
Yoon 2014 [57]	Korea	48	10,4%
Qiu 2008 [58]	Chiny	143	12,6%
Pacjenci wcześniej leczeni z oporną lub nawrotową postacią PBL			
Roberts 2016 [121]	USA, Australia	102	30%
Fischer 2011 [59]	Niemcy	78	17,9%
Fornecker 2015 [60]	Francja	93	26,9%
CLL2H [61]	Austria / Niemcy	103	30%
Stilgenbauer 2011 [62]	Francja / Niemcy	110	23,6%
Fiegl 2014 [63]	Austria / Czechy / Włochy	113	37%
Šimkovic 2016 [64]	Czechy	60	23%
Mato 2016 [7]	USA	178 ^a	34%

a) Pacjenci, u których przerwano terapię BCRI.

2.2.3. Częstość występowania chorób współistniejących w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej

Większość pacjentów w chwili rozpoznania PBL stanowią osoby powyżej 65. roku życia [26, 42]. 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 [65].

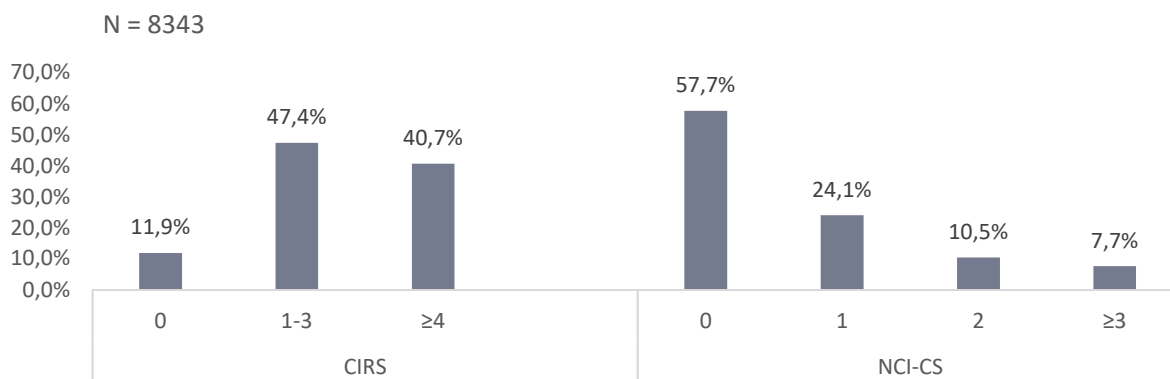
W 2013 roku Satram-Hoang i wsp. przeprowadzili analizę danych z rejestru SEER, wskazując, że w grupie 8 343 pacjentów z PBL w wieku >66 lat ponad 88% doświadczało co najmniej jednej dysfunkcji narządowej lub układowej opisanej skalą CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*), a u 42% stwierdzono istotne dolegliwości opisane skalą NCI-CS (*National Cancer Institute Comorbidity Score*) (Wykres 6). 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 [66].

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 znacząco 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 ($p < 0,01$) [65]. Wydaje się zatem, że gorsze efekty leczenia PBL u pacjentów obciążonych innymi schorzeniami można tłumaczyć koniecznością stosowania mniej agresywnego leczenia.

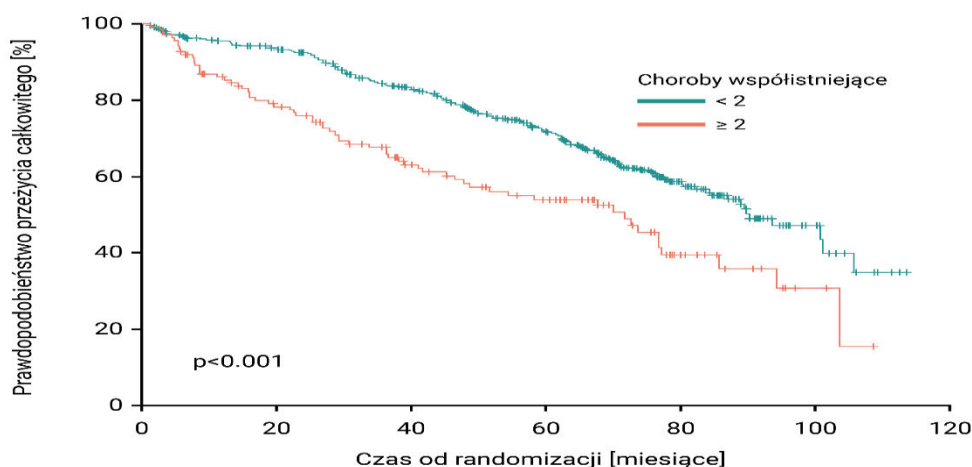
Obecność schorzeń współwystępujących wymusza stosowanie dodatkowych terapii poza terapią skierowaną na leczenie PBL. Na podstawie badania przeprowadzonego w USA *Mayo Clinic* w 2007 roku wyliczono, iż mediana liczby dodatkowych leków stosowanych w leczeniu chorób współtowarzyszących wynosiła 2 leki/dobę [67]. 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 6.
Częstość występowania chorób współtowarzyszących w populacji z PBL wg CIRS i NCI-CS na podstawie badania Satram-Hoang 2013 [66]



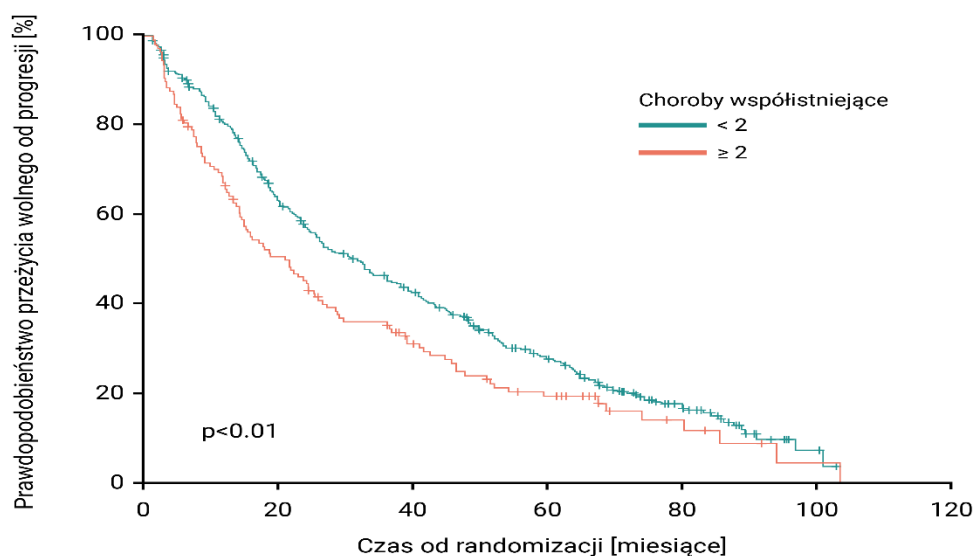
CIRS: liczba dysfunkcyjnych organów/układów wg skali CIRS; NCI: liczba chorób współtowarzyszących

Wykres 7.
Przeżycie całkowite pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badań CLL4 i CLL5 [65]



Wykres 8.

Przeżycie wolne od progresji dla pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badania CLL4 i CLL5 [65]



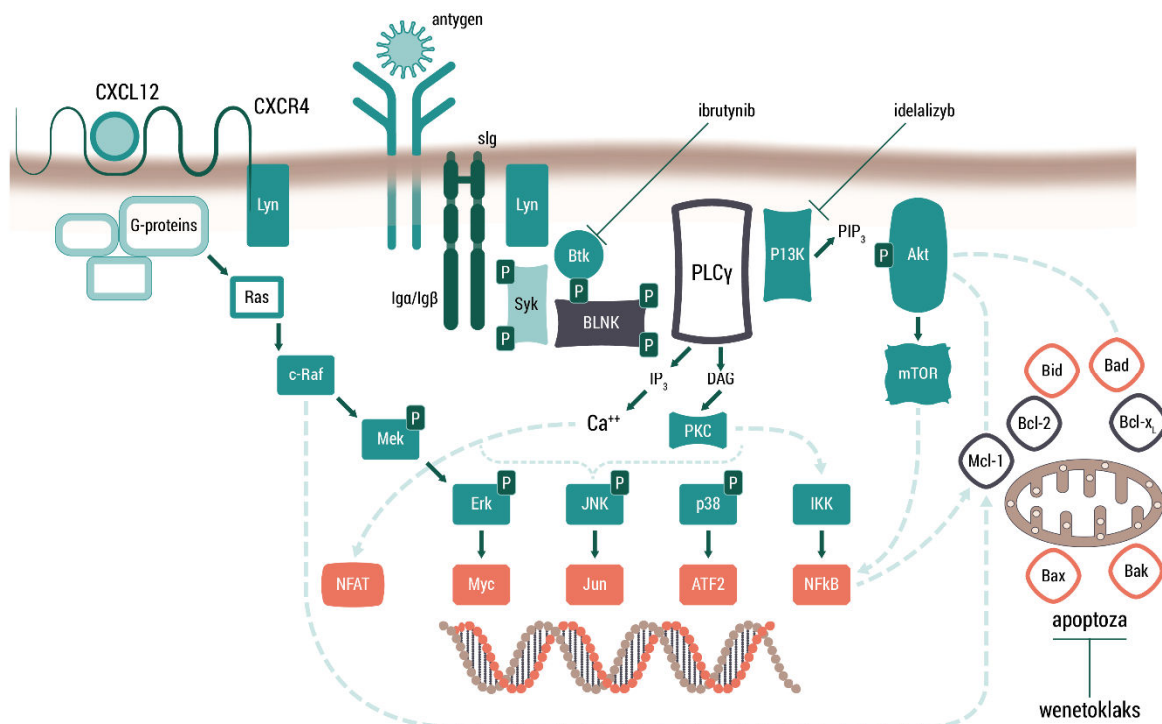
2.2.4. Liczebność populacji docelowej

[Redacted text]

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 [69, 70]. 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 [69].

Rysunek 1.
Ścieżki sygnałowe w PBL oraz miejsce oddziaływania nowych cząsteczek – wenetoklaksu, ibrutynibu i idelalazybu (na podstawie publikacji Hallek 2015 [70])



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 [41].

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 niezmiernicze, 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 [71, 72]. Ponadto, zaobserwowano, że pacjenci z obciążoną historią rodzinną w momencie diagnozy są młodszy niż pacjenci z PBL, u których w rodzinie nie odnotowano tego typu zachorowań [73, 74].

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) [72, 75–80].

Nie stwierdzono zależności pomiędzy zapadalnością na PBL a paleniem papierosów, dietą, spożyciem alkoholu czy poziomem wykształcenia [81, 82].

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 5) [18, 70, 71, 83].

Tabela 5.
Badania wykonywane w procesie diagnostycznym przewlekłej białaczki limfocytowej [18, 70, 71, 83]

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 [71]
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) [71].

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 [71]. Szczególne znaczenie w diagnostyce różnicowej odgrywa immunofenotypizacja, która umożliwia wykluczenie innych chorób limfoproliferacyjnych, takich jak MCL, SMZL oraz B-PLL [18]. W tabeli poniżej przedstawiono immunofenotyp wybranych chorób limfoproliferacyjnych (Tabela 6).

Tabela 6.
Immunofenotyp limfocytów B w chorobach limfoproliferacyjnych [71]

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). Obecność lub brak mutacji w genach IgVH różnicuje PBL na dwie postaci 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 [2, 84].

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 [4, 84]. Najbardziej niekorzystnym rokowaniem spośród poznanych nieprawidłowości cechuje się del17p (Rysunek 2) oraz mutacje genów TP53 oraz BIRC3 (Tabela 7) [2, 84–86].

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 [87, 88]. Z kolei w przypadku mutacji TP53, pomimo jej istotnego znaczenia w przebiegu PBL, nie są dostępne żadne wystandardyzowane metody oceny, dlatego w praktyce klinicznej nie wykonuje się tego oznaczenia rutynowo [2].

Rysunek 2.
Delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) [89]

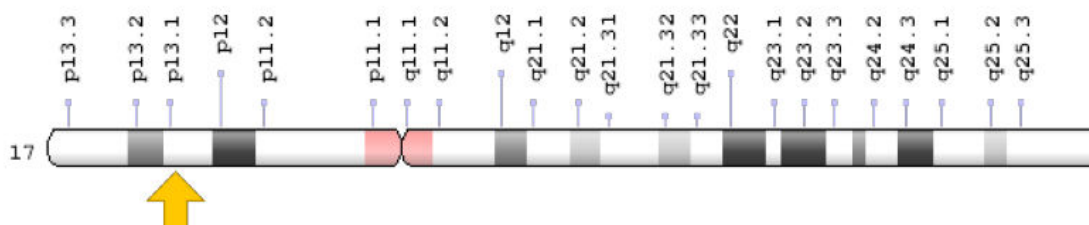


Tabela 7.
Zestawienie najważniejszych aberracji chromosomowych oraz mutacji punktowych występujących w PBL

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	[85, 61, 51, 90, 52-54, 57, 58, 91, 59, 60, 62-64]
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	[51, 61, 85, 92-94]
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	[51, 61, 85, 95, 96]
del(13q)14	TN/TE: ok. 55%	Charakteryzuje się łagodnym przebiegiem. Powoduje delecję genów dla specyficznych microRNA, zaangażowanych w regulację białka BCL-2.	Korzystne	[51, 61, 85, 97-99]
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	[85, 90, 100-102]
BIRC3	TN:0,05% TE: 25%	Mutacja ta częściej występuje u pacjentów opornych na fludarabinę. Koduje białko należące do kompleksu inih bitorów apoptozy i regulujących czynnik transkrypcyjny NF-κB.	Bardzo złe	[85, 103]
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	[85, 94, 104, 105]
ATM	12-15%	Charakteryzuje się opornością na chemioterapię.	Złe	[85, 106-108]
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	[85, 109, 110]

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) [3]. 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 [3, 71].

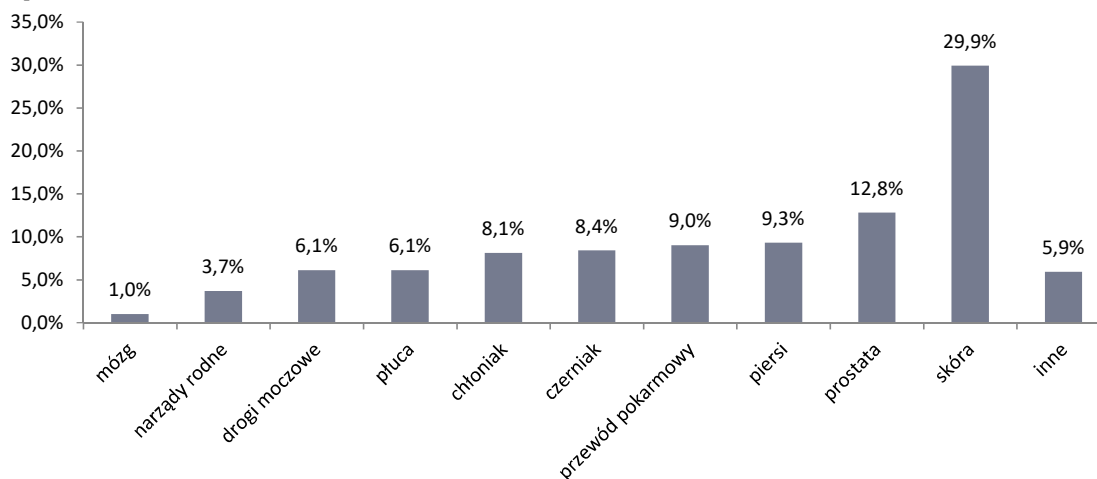
U blisko 30% pacjentów choroba w chwili rozpoznania nie jest związana z żadnymi objawami, a jej rozpoznanie następuje na podstawie rutynowego badania krwi. U pozostałych, w zależności od stadium zaawansowania, może przebiegać z różnymi i niespecyficznymi objawami, w tym najczęściej występują zmęczenie lub uogólniona limfadenopatia [2]. 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 [2, 71].

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 [2]. 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) [71].

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 [2, 86].

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 [2].

Z uwagi na zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego, w PBL obserwuje się 2–7 razy większe ryzyko rozwoju nowotworu wtórnego [2, 111]. 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 [112].

Wykres 9.**Najczęstsze lokalizacje wtórnych nowotworów w trakcie późnego stadium PBL u 551 pacjentów (Tsimberdou, 2009) [112]****2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne**

Z uwagi na heterogeny 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 8). 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 [71].

Tabela 8.**Zestawienie czynników prognostycznych w przebiegu PBL [113]**

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 współwystępujących		

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 [4]. 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 9, Wykres 10). 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 [4].

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 (OS, *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) 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 11) [114].

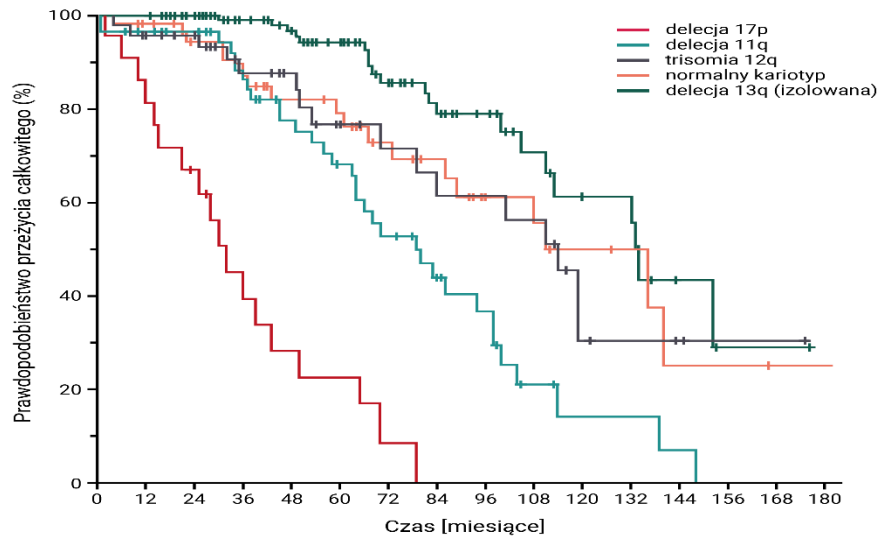
Tabela 9.
Hierarchiczny model aberracji chromosomowych na podstawie pracy Döhnera 2000 [4]

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

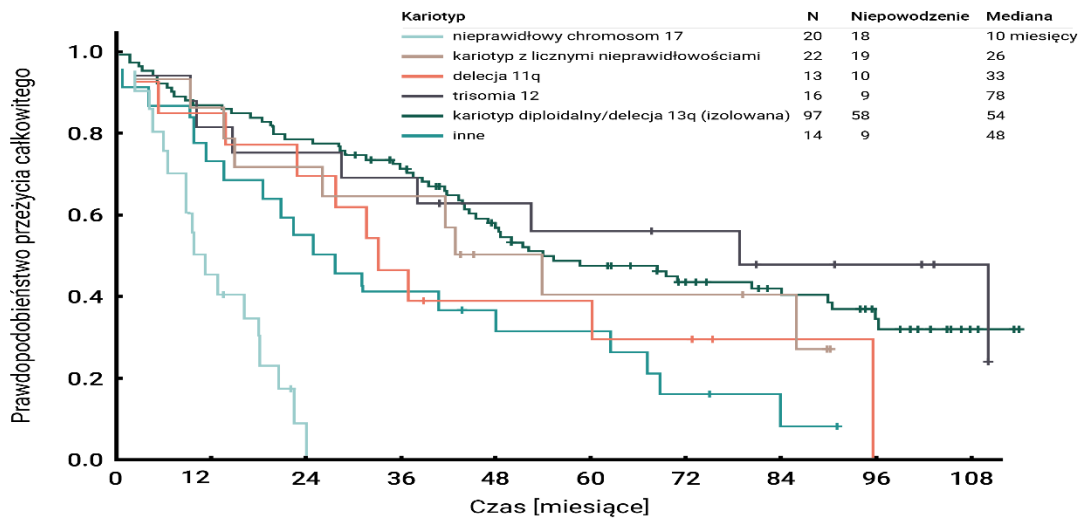
NR – Nie osiągnięto

*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 nieprawidłowości, których nie udało się przyporządkować do wcześniej wymienionych kategorii.

Wykres 10.
Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL w większości wcześniej nieleczonych z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Döhner 2000 [4]

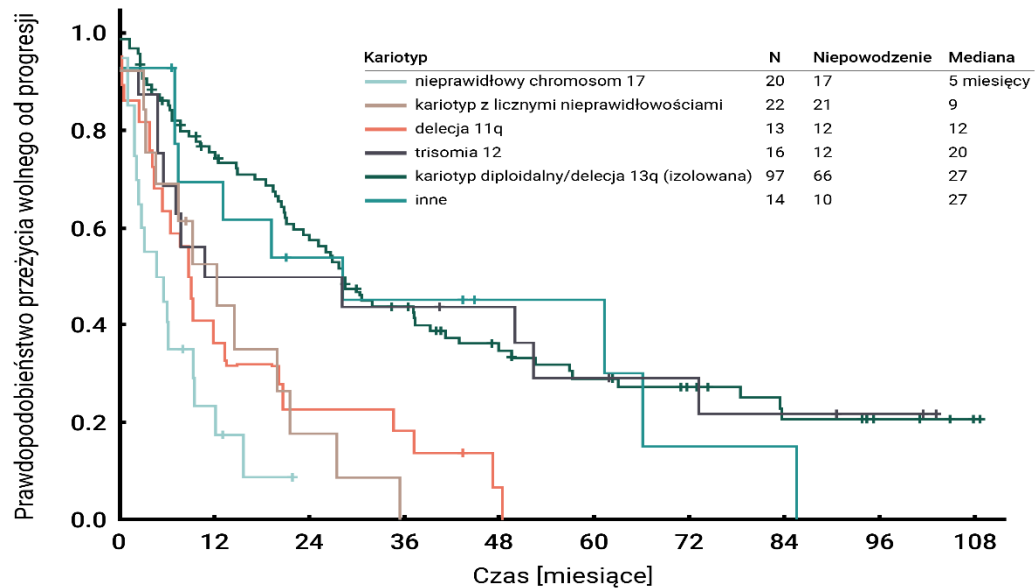


Wykres 11.
Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL leczonych FCR z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [114]



Wykres 12.

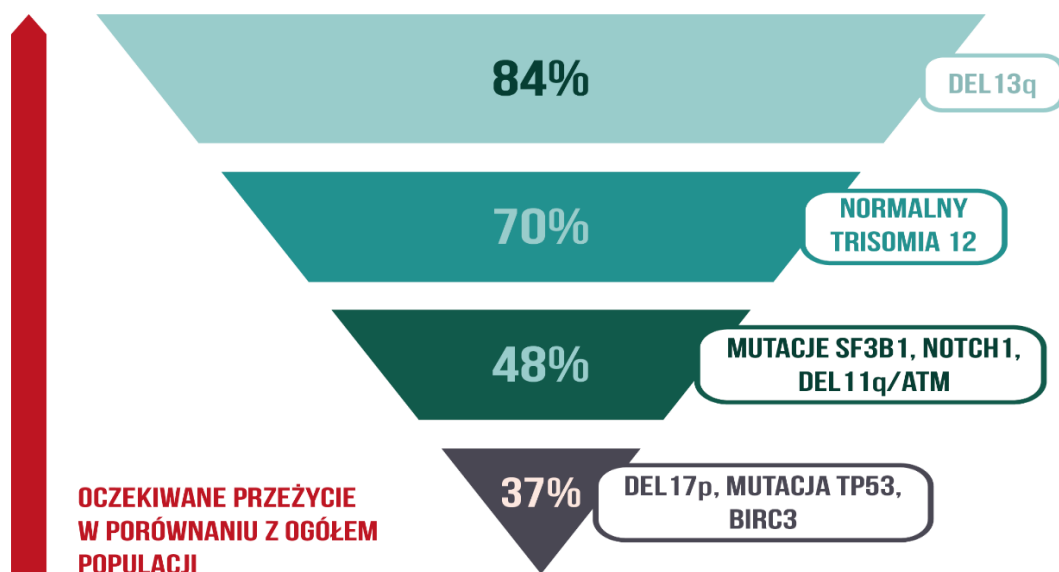
Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PBL leczonych FCR z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [114]



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 [115]



2.6.2. Rokowanie zależne od negatywizacji MRD

Poza obecnością nieprawidłowości cytogenetycznych, istotnymi czynnikami prognostycznymi dla dalszego rokowania pacjentów są czynniki związane z leczeniem, ze szczególnym uwzględnieniem obecności minimalnej choroby resztkowej (MRD), którą ocenia się u pacjentów odpowiedzią na leczenie. Minimalna choroba resztkowa wg iwCLL 2018 definiowana jest jako obecność przetrwałych, zmienionych nowotworowo komórek w ilościach nie wystarczających do wywołania objawów klinicznych, ale będących przyczyną wznowy choroby. Ujemny wynik na obecność minimalnej choroby resztkowej – MRD(-) – definiuje się jako obecność <1 komórki nowotworowej na 10 tys. leukocytów ($<10^{-4}$). Aktualne wytyczne iwCLL 2018, NCCN 2018 oraz agencja EMA potwierdzają znaczenie negatywizacji MRD jako czynnika prognostycznego oraz wyznacznika skuteczności leczenia [116–118].

Szereg wyników pochodzących z badań retrospektywnych i prospektywnych dedykowanych PBL wskazuje, że negatywizacja MRD, silniej aniżeli uzyskanie CR, koreluje z przeżyciem wolnym od progresji (PFS), niezależnie od linii leczenia, rodzaju terapii oraz innych poznanych czynników prognostycznych [119–123]. Opublikowane dotąd badania jednoznacznie wskazują na istnienie związku między negatywizacją MRD a poprawą wyników w odniesieniu do PFS. Dane dotyczące związku MRD(-) z poprawą wyników odnośnie do OS nie zostały jednoznacznie potwierdzone, przy czym głównym powodem może być zbyt krótki okres obserwacji w badaniach dedykowanych temu zagadnieniu (Tabela 10, Wykres 10, Wykres 14) [120, 124, 125].

Również wyniki opublikowanej niedawno metaanalizy Dimier 2017, opracowanej na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych fazy III u pacjentów chorych na PBL, potwierdziły istnienie istotnej statystycznie zależności między MRD(-) w krwi obwodowej a wydłużeniem PFS. Zaobserwowano bowiem, że wraz ze wzrostem różnicy w odsetkach odpowiedzi MRD(-) pomiędzy ramionami badań następuje obniżenie parametru względnego ryzyka progresji lub zgonu ($p = 0,008$). Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła użyteczność analizy statusu MRD w odpowiedzi na leczenie na przewidywanie PFS [126].

W związku z powyższym, od ostatnich kilku lat, ocena MRD stanowi integralny i zalecany parametr oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów z PBL.

Tabela 10.
Badania przedstawiające związek parametru MRD z PFS oraz OS w opornej lub nawrotowej PBL

Badanie	Metodyka	N	Terapia	Wnioski
Stilgenbauer 2018 [127]	badanie kliniczne fazy II	158	VEN	Status MRD(-) w krwi obwodowej był związany ze zwiększeniem odsetka pacjentów z PFS po 18 mies. od określenia statusu MRD(-) (78% vs 51%)
Wierda 2017 [125]	badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	306	Leczenie II linii, w tym terapie celowane	Prawdopodobieństwo PFS było znacząco wyższe u pacjentów z MRD(-) ($p < 0,05$); brak wpływu MRD(-) na OS.

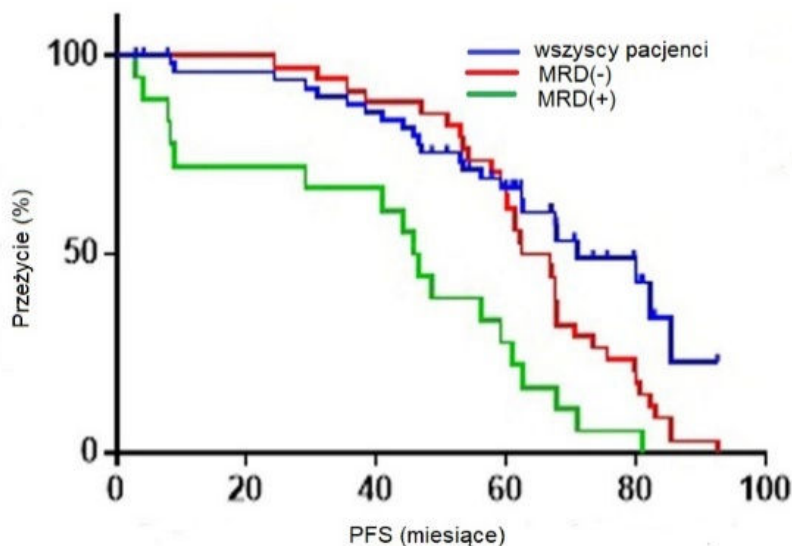
Badanie	Metodyka	N	Terapia	Wnioski
Vargese 2017 [121]	badanie jednoramienne	47	ALEM	Status MRD(-) we krwi obwodowej i szpiku kostnym uzyskany w ciągu 6 mies. był znacząco związany z poprawą 5-letniego PFS (78% vs 39% (p=0,010)) oraz OS (89% vs 64%(p=0,029)).
Jones 2017 [128]	badanie kliniczne fazy II	91 ^a	VEN	Status MRD(-) w krwi obwodowej był istotnie statystycznie związany z wydłużeniem mediany PFS (p=0,021).
Kwok 2016 [120]	badanie retrospektywne	76	różne	Status MRD(-) był znacząco związany z poprawą 10-letniego PFS (30% vs 0%, p < 0,001) oraz OS (47% vs 11% p < 0,001).
Fraser 2016 [129]	badanie RCT fazy III	578	IBR + BEND + RTX BEND + RTX	Odsetek pacjentów z 2-letnim PFS był większy u pacjentów z MRD(-) w szpiku kostnym (91,5% vs 75,0%).
Appleby 2016	badanie prospektywne	52	FCR	Status MRD(-) był istotnie związany z wydłużeniem mediany PFS (p < 0,0002).
Pettitt 2012 [124]	badanie jednoramienne	22	ALEM +MP	Status MRD(-) w szpiku kostnym był skorelowany ze znaczącym wydłużeniem mediany PFS (p = 0,009).

ALEM – alemtuzumab; BEND – bendamustyna; FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, IBR – ibrutynib; MP – metyloprednizolon; RTX - rytuksymab

a) Dane łącznie dla pacjentów uprzednio nieleczonych oraz z oporną lub nawrotową PBL.

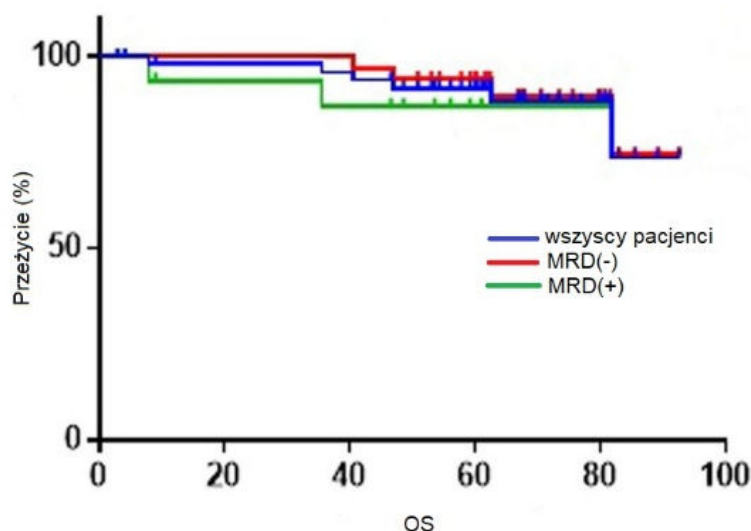
Wykres 13.

Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL względem PFS w zależności od statusu MRD na podstawie pracy Appleby 2016 [130]



Wykres 14.

Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL względem OS w zależności od statusu MRD na podstawie pracy Appleby 2016 [130]



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 15) [3].

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 del11q) oraz laboratoryjne (poziom kinazy tymidynowej i β 2–mikroglobuliny), a także płeć, wiek i ogólny stan zdrowia wg skali ECOG (Tabela 13) [131]. Oszacowane wg tej skali 5-letnie przeżycie wynosi 95% w grupie niskiego ryzyka, oraz 19% w grupie bardzo wysokiego ryzyka (Wykres 16) [131].

Tabela 11.
Skale oceny stopnia zaawansowania PBL [2, 87]

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 [18]

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 15.
Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z PBL w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg skali Rai'a i Binet'a

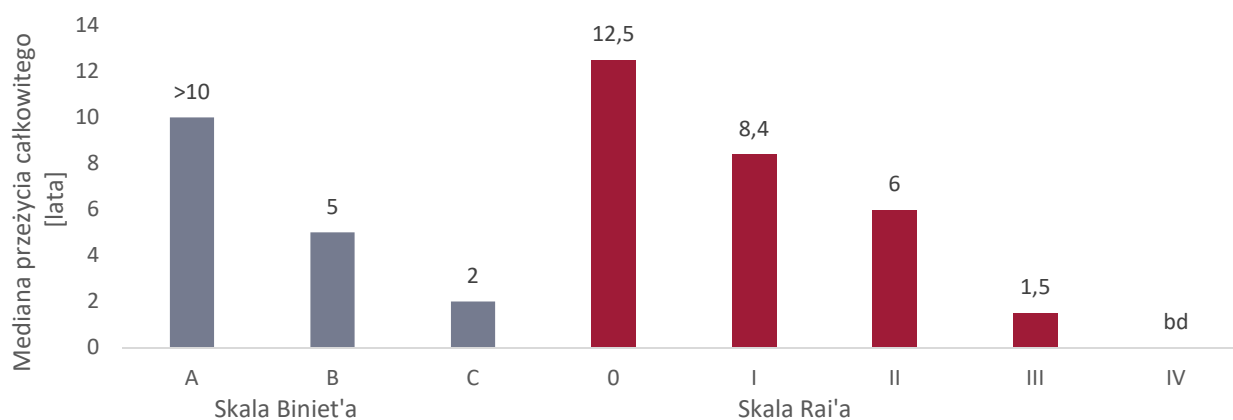
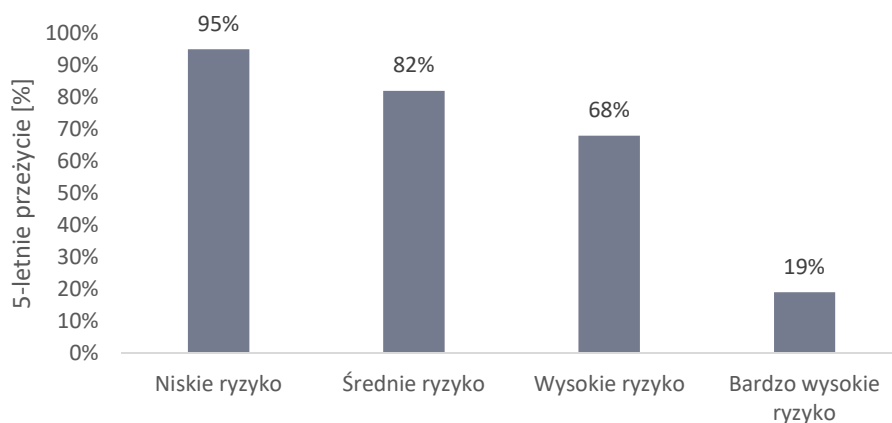


Tabela 13.
Skala oceny stopnia zaawansowania PBL wg GCLLSG [131]

Parametr	Punktacja
Delecja 17p	6
Kinaza tymidynowa osocza >10 U/l	2
β 2-makroglobulina >3,5 mg/l	2
β 2-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 16.
Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL wg skali GCLLSG [131]



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 [9]. 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 (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), 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 kolejnych liniach leczenia (np. nawrotem wczesnym) lub obecnością del17p i/lub mTP53 [9].

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 [9].
- *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 del17p. 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 [9, 132].

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 będące inhibitorami BCR: idelalizyb, stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem oraz ibrutinib stosowany w monoterapii lub terapii skojarzonej z bendamustyną i rytuksymabem. Oba leki cechują się potwierdzoną skutecznością kliniczną w leczeniu PBL [9, 133, 134]. Obecnie jedynym zarejestrowanym inhibitorem BCL-2 jest wenetoklaks [12]. Lek ten stosowany jest w monoterapii i wykazuje skuteczność kliniczną w populacji z del17p i/lub mTP53, u których stosowanie inhibitorów BCR jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, a także u pacjentów bez del17p, u których wystąpiło jednocześnie niepowodzenie chemioimmunoterapii oraz BCRi. Ponadto od listopada 2018 roku istnieje także możliwość stosowania wenetoklaksu w terapii skojarzonej z rytuksymabem do leczenia PBL u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii [12].

Radioterapia

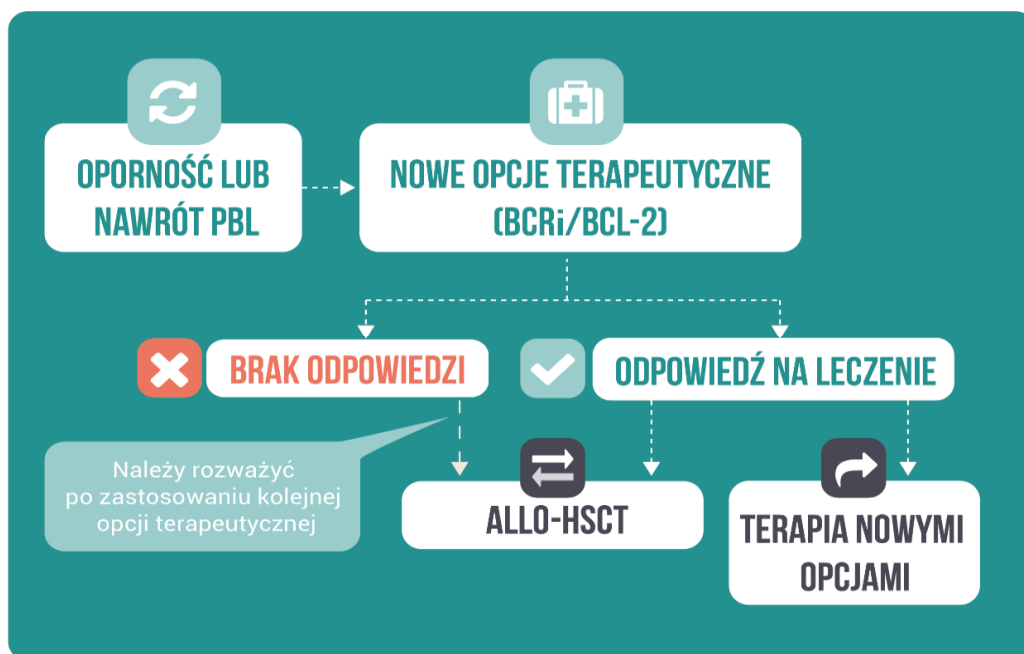
Metoda leczenia przeciwnowotworowego polegająca na wykorzystaniu promieniowania jonizującego. W leczeniu PBL wykorzystywana rzadko, a jeśli to zwykle w celu zmniejszenia powiększonych węzłów chłonnych lub zmian nowotworowych zlokalizowanych w miejscach utrudniających funkcjonowanie organizmu [135].

Przeszczepienie 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 [10, 136]. Źródłem komórek macierzystych najczęściej jest krew obwodowa lub szpik kostny, rzadziej krew pępowinowa [10, 136]. 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 [87, 136–138]. Istotnym ograniczeniem allo-HSCT jest wysoka toksyczność oraz śmiertelność zależna od procedury, która wynosi ok. 20-50% [2]. 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 [139]. Za górną granicę wieku dla allo-HSCT przyjmuje się 55 lat, a dla RIC allo-HSCT 70 lat [2, 10, 136, 140, 141]. 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 [87, 137]. 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



2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych wykorzystuje się różne punkty końcowe, w tym związane z czasem oraz uzyskaniem odpowiedzi na leczenie.

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu pacjenta),
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji (czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu),
- TTP (*time to progression*) – czas do progresji (czas od randomizacji do progresji),
- TTR (*time to response*) – czas do odpowiedzi na leczenie (czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie),
- DOR (*duration of response*) – czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby).

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie wyróżnia się:

- CR (*complete response*) – całkowitą odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściową odpowiedź na leczenie,

- ORR (*overall response rate*) – ogólną odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie),
- SD (*stable disease*) – stabilizację choroby,
- PD (*progressive disease*) – progresję choroby [18].

W głównym badaniu klinicznym dla terapii skojarzonej wenetoklaksu z rytuksymabem (MURANO) odpowiedź na leczenie była oceniana wg kryteriów iwCLL z 2008 roku [18]. Szczegółowe kryteria uzyskania poszczególnych typów odpowiedzi na leczenie podano w tabeli w Aneksie (Rozdz. Aneks A, Tabela 29).

Dodatkowo w badaniu MURANO jako miernik skuteczności leczenia w PBL wykorzystano parametr MRD, określający tzw. chorobę resztkową, czyli obecność niewielkiej – zwykle niewykrywalnej standardowymi metodami diagnostycznymi – liczby komórek nowotworowych u pacjenta w stanie remisji (brak objawów klinicznych choroby), które są główną przyczyną wznowy choroby nowotworowej. Jednocześnie zgodnie z wytycznymi EMA odnośnie projektowania badań klinicznych w zakresie terapii PBL parametr ten stanowi zalecany miernik skuteczności terapii. Oznaczenie statusu MRD wykonuje się w pierwszej kolejności z krwi obwodowej, a w przypadku uzyskania wyniku negatywnego wykonuje się oznaczenie ze szpiku kostnego. Do oceny statusu MRD wykorzystuje się jedną z dwóch metod – wielokolorową cytometrię przepływową lub ilościową łańcuchową reakcję polimerazy (RQ-PCR – *real-time polymerase chain reaction*); obie są standaryzowane i uznawane przez EMA za właściwe [117]. Szczegóły odnośnie rokowania w PBL zależnego od negatywizacji MRD opisano w Rozdz. 2.6.2.

Wśród związanych z bezpieczeństwem punktów końcowych wyróżnia się:

- AE (*adverse event*) – zdarzenia niepożądane, czyli jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta,
- SAE (*serious adverse event*) – ciężkie zdarzenie niepożądane, czyli jakiegokolwiek zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje zgon, zagrożenie życia hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej.

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Event*). Kryteria te umożliwiają odpowiednią klasyfikację i stosowanie prawidłowych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych [142, 143]. Najnowsza wersja kryteriów CTCAE – v. 4.0 została opracowana w 2010 r. i została użyta w głównym badaniu (MURANO).

3. Analiza wytycznych

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się opracowaniem wytycznych praktyki klinicznej w zakresie onkologii i hematologii zidentyfikowano łącznie 13 dokumentów opublikowanych w latach 2001–2018 (Tabela 15).

W związku zakresem analizy problemu decyzyjnego w niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących metod leczenia dorosłych chorych z nawrotową lub oporną PBL.

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	[9, 144]
Wytyczne zagraniczne			
ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL i SLL	2015–2017	[87, 137, 145]
	Zalecenia dotyczące stosowania fludarabiny w II linii leczenia PBL	2001	[146]
	Zalecenia dotyczące stosowania rytuksymabu w leczeniu opornej/nawrotowej PBL	2010	[147]
NICE^b (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)	Zalecenia dotyczące stosowania ofatumumabu w leczeniu PBL opornej na fludarabinę i alemtuzumab	2010	[148]
	Zalecenia dotyczące stosowania idelalazybu w leczeniu PBL	2015	[149]
	Zalecenia dotyczące stosowania ibrutynibu w leczeniu PBL	2017	[150]
	Zalecenia dotyczące stosowania wenetoklaksu w leczeniu PBL	2017	[151]
NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w PBL	2018 (na rok 2019)	[118]
AHS (<i>Alberta Health Services</i>)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL	2018	[152]

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*)

3.1.1. Kryteria rozpoczęcia terapii

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. U każdego nowo zdiagnozowanego pacjenta z PBL decyzja o wyborze odpowiedniego rodzaju terapii jest indywidualnie rozpatrywana i zależy od spodziewanego czasu przeżycia. Ponadto przy wyborze właściwego rodzaju leczenia uwzględnia się następujące czynniki:

- stan wydolności fizycznej, np. wg klasyfikacji ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*),
- obecność chorób współistniejących, ocenianych wg klasyfikacji CIRIS (*Cumulative Illness Rating Scale*),
- stan wydolności ważnych dla życia narządów,
- wiek kalendarzowy i biologiczny,
- podatność na zakażenia,
- dostępność leków,
- obecność del17p lub mTP53,
- identyfikacja ewentualnych oporności i/lub nietolerancji względem proponowanych schematów chemioterapii czy chemoimmunoterapii [9].

Z kolei w przypadku pacjentów z oporną lub nawrotową PBL przy wyborze odpowiedniej terapii pod uwagę należy wziąć odpowiedź pacjenta na wcześniejsze leczenie (oporność lub rodzaj nawrotu – wczesny lub późny), stan ogólny chorego oraz obecność del17p i/lub mTP53.

Aktualnie obowiązują kryteria rozpoczęcia leczenia opracowane przez *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia* (iwCLL) powszechnie akceptowane i stosowane w praktyce klinicznej. Według nich 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) [9, 87, 137, 144].

3.1.2. Zalecenia terapeutyczne dla pacjentów z opornością lub nawrotem PBL

3.1.2.1. Pacjenci z obecnością del17p i/lub mTP53

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z obecnością zaburzeń cytogenetycznych w postaci del17p i/lub mTP53 w przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu (niezależnie od czasu jego wystąpienia) zalecane jest stosowanie ibrutynibu lub idelalazybu z rytuksymabem [9, 118, 137, 144, 145]. Najnowsze wytyczne NCCN obowiązujące na 2019 rok, które wśród opcji preferowanych

obok ibrutynibu, wskazują terapię skojarzoną wenetoklaks + rytuksymab uzasadniając swoje stanowisko potwierdzoną w wiarygodnych doniesieniach naukowych skutecznością kliniczną obu opcji (kategoria 1 wydanej rekomendacji) [118]. Ponadto wytyczne polskie w przypadku braku dostępności BCRi u pacjentów z del17p i/lub mTP53 zalecają m.in. terapię HDMP + RTX oraz terapię z wykorzystaniem alemtuzumabu², przy czym zgodnie z wytycznymi opcje te w tej grupie chorych cechują się ograniczoną skutecznością kliniczną [9, 144].

W przypadku niepowodzenia terapii BCRi lub gdy terapia BCRi jest nieodpowiednia część nowszych wytycznych praktyki klinicznej (np. ESMO, NCCN, NICE) rekomenduje stosowanie wenetoklaksu w monoterapii [9, 87, 118, 137, 144, 145, 152].

Jednocześnie przy wyborze odpowiedniej opcji terapeutycznej w tej grupie pacjentów zalecane jest rozważenie udziału w badaniu klinicznym, a u młodszych pacjentów, w dobrym stanie ogólnym i w stanie remisji także rozważenie allo-HSCT.

3.1.2.2. Pacjenci bez del17p i/lub mTP53

Zgodnie ze zidentyfikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów bez del17p i/lub mTP53 wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej uzależniony jest od czasu jaki upłynął do wystąpienia nawrotu (wyróżnia się nawrót wczesny – do 24-36 mies. od rozpoczęcia poprzedniej terapii i nawrót późny po 24-36 mies. od rozpoczęcia terapii) oraz od stanu sprawności ogólnej pacjenta a także obecności chorób współtowarzyszących [9, 87, 118, 137, 144, 145].

Nawrót wczesny (do 24-36 mies. od rozpoczęcia poprzedniej terapii)

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z opornością lub nawrotem wczesnym zalecane jest stosowanie przede wszystkim ibrutynibu, ewentualnie idelalazybu z rytuksymabem niezależnie od stanu ogólnego pacjenta [9, 87, 118, 137, 144, 145]. Polskie wytyczne praktyki klinicznej w przypadku braku powszechnej dostępności do terapii BCRi jako możliwe opcje do zastosowania wymieniają także bendamustynę z rytuksymabem, którą wskazują jako opcję najskuteczniejszą (oprócz leczenia celowanego) u pacjentów po niepowodzeniu schematu FCR (standard terapeutyczny pacjentów bez del17p i/lub mTP53 w pierwszej linii leczenia), a także HDMP z rytuksymabem. Dodatkowo polskie wytyczne u pacjentów starszych z obecnością chorób współistniejących wśród opcji możliwych do zastosowania wymieniają również zredukowane schematy FCR i CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) [9, 144]. Aktualne wytyczne NCCN na 2019 rok jako alternatywną opcję terapeutyczną dla ibrutynibu w tej grupie pacjentów wymieniają terapię skojarzoną wenetoklaksu z rytuksymabem, a swoje stanowisko uzasadniają potwierdzoną w wiarygodnych doniesieniach naukowych skutecznością kliniczną obu opcji (kategoria 1 wydanej rekomendacji) [118]. Ponadto wytyczne ESMO 2015–2017, AHS 2018 oraz NCCN 2018 dopuszczają również możliwość stosowania wenetoklaksu w monoterapii, głównie u pacjentów po niepowodzeniu BCRi [118, 145, 152].

² Aktualnie produkt wycofany, niezarejestrowany w UE we wskazaniu obejmującym PBL. Na rynku dostępny jest produkt Lemtrada® posiadający rejestrację we wskazaniu obejmującym leczenie stwardnienia rozsianego.

Dodatkowo wytyczne zalecają rozważenie udziału pacjenta w badaniu klinicznym, a w przypadku pacjentów młodszych znajdujących się w stanie remisji, zalecane jest także rozważenie allo-HSCT.

Nawrót późny (po 24-36 mies. od rozpoczęcia poprzedniej terapii)

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z późnym nawrotem zalecane jest powtórzenie schematu otrzymanego w pierwszej linii leczenia (na ogół FCR). Ewentualnie wskazuje się na możliwość zastosowania bendamustyny z rytuksymabem lub BCRi.

Dodatkowo wytyczne zalecają rozważenie udziału pacjenta w badaniu klinicznym.

Szczegółowy opis wytycznych polskich i zagranicznych przedstawiono poniżej (Tabela 16, Tabela 17).

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

Wytyczne	Zalecane schematy leczenia w terapii PBL z del17p i/lub mTP53
PTHIT, PALG-CLL (2014/2016)	<p><u>Pacjenci młodszy bez innych chorób oraz starsi z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brutyn b • idelalizyb + rytuksymab • wenetoklaks (w chwili opracowania wytycznych lek znajdował się w trakcie procesu rejestracyjnego) • HDMP + rytuksymab • alemtuzumabu • udział w badaniach klinicznych, <p>• allo-HSCT należy rozważyć tylko w przypadku młodszych pacjentów</p>
ESMO (2015–2017)	<p><u>Niezależnie od stanu ogólnego pacjenta (pacjenci <i>fit</i> i <i>less fit</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brutyn b lub idelalizyb ± rytuksymab • wenetoklaks (gdy leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się) • udział w badaniach klinicznych <p>• allo-HSCT należy rozważyć w remisji w przypadku pacjentów w dobrym stanie ogólnym (pacjenci <i>fit</i>)</p>
NICE (2001–2017)	<ul style="list-style-type: none"> • brutyn b (gdy leczenie chemioimmunoterapią jest nieodpowiednie) • wenetoklaks (gdy leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się)
NCCN (na 2019)	<p>Preferowane opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brutyn b (kategoria 1)^a • wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1)^a • duwelisib • idelalizyb + rytuksymab • wenetoklaks <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib • HDMP + rytuksymab • lenalidomid^b ± rytuksymab • alemtuzumab^c ± rytuksymab • ofatumumab^d

Wytyczne	Zalecane schematy leczenia w terapii PBL z del17p i/lub mTP53
AHS (2018)	<ul style="list-style-type: none"> • brutyn b • idelalizyb + rytuksymab • wenetoklaks (gdy leczenie BCRI jest nieodpowiednie lub nie powiodło się) • udział w badaniach klinicznych <ul style="list-style-type: none"> • allo-HSCT należy rozważyć w przypadku młodszych pacjentów

- a) Wg wytycznych NCCN opcja terapeutyczna z kategoria 1 oznacza rekomendację ze względu na dostępność dowodów naukowych wysokiej jakości wskazujących na skuteczność terapii.
b) 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.
c) 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.
d) 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	
	Nawrót wczesny do 24. mies. lub oporność:	Nawrót późny po 24. mies.
PTHiT, PALG-CLL (2014/2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Młodszy bez innych chorób: <ul style="list-style-type: none"> ○ ibrutynib ○ bendamustyna + rytuksymab (spośród dostępnych opcji terapeutycznych najskuteczniejszy schemat u chorych leczonych uprzednio wg schematu FCR) ○ HDMP + rytuksymab • Starsi z chorobami współistniejącymi: <ul style="list-style-type: none"> ○ ibrutynib ○ bendamustyna + rytuksymab ○ HDMP + rytuksymab ○ FCR/CCR zredukowany <p>Dodatkowo u pacjentów młodszych można rozważyć allo-HSCT, a w każdym przypadku udział w badaniu klinicznym.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Młodszy bez innych chorób: <ul style="list-style-type: none"> ○ FCR lub CCR ○ bendamustyna + rytuksymab • Starsi z chorobami współistniejącymi: <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 (2015–2017)	<p><u>Niezależnie od stanu ogólnego pacjenta (pacjenci <i>fit</i> i <i>less fit</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne • ibrutynib lub idelalizyb ± rytuksymab • wenetoklaks (po niepowodzeniu chemioimmunoterapii i BCRI) <ul style="list-style-type: none"> • allo-HSCT u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i w stanie remisji 	<p><u>Niezależnie od stanu ogólnego pacjenta (pacjenci <i>fit</i> i <i>less fit</i>):</u> zalecane powtórzenie terapii I linii lub badanie kliniczne lub:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + rytuksymab • schemat FCR (w przypadku pacjentów w dobrym stanie ogólnym) • brutyn b lub idelalizyb + rytuksymab

Wytyczne	Zalecane schematy w terapii PBL bez del17p i/lub mTP53	
	Nawrót wczesny do 24. mies. lub oporność:	Nawrót późny po 24. mies.
NICE (2001–2017)	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab • 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) 	
AHS (2018)	<ul style="list-style-type: none"> • idelalizyb + rytuksymab lub ibrutynib u pacjentów wysokiego ryzyka (nawrót choroby <36 mies. od chemioimmunoterapii), a także u pacjentów z przeciwwskazaniem do terapii opartej na fludarabinie lub bendamustynie, • wenetoklaks (gdy leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się) • u pacjentów wysokiego ryzyka należy rozważyć badanie kliniczne 	<ul style="list-style-type: none"> • schemat FCR (po dłuższej remisji trwającej powyżej 36 mies.)
NCCN (na 2019)	<p>Pacjenci <65. r.ż. bez poważnych chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ ibrutynib (kategoria 1)^a ○ wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1)^a ○ duwelisib ○ idelalizyb ± rytuksymab^b • Pozostałe opcje terapeutyczne: alemtuzumab^c ± rytuksymab, bendamustyna + rytuksymab, (bendamustyna, rytuksymab + ibrutynib), (bendamustyna, rytuksymab + idelalizyb), wenetoklaks (zalecane jest leczenie profilaktyczne TLS oraz monitorowanie obciążenia nowotworu), chemioimmunoterapia (schematy FCR^d, FC + ofatumumab, PCR, bendamustyna + rytuksymab), ofatumumab lub obintuzumab, lenalidomid ± rytuksymab, HDMP + rytuksymab, akalabrutyn b⁹, idelalizyb <p>Pacjenci ≥65. r.ż. lub pacjenci młodszy z poważnymi chorobami współistniejącymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ ibrutynib (kategoria 1)^a ○ wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1)^a ○ duwelisib ○ idelalizyb ± rytuksymab^b • Pozostałe opcje terapeutyczne: akalabrutynib^e, alemtuzumab^c ± rytuksymab, chlorambucyl + rytuksymab, FCR^d / PCR w zredukowanych dawkach, HDMP + rytuksymab, idelalizyb, lenalidomid^f ± rytuksymab, ofatumumab / obintuzumab, wenetoklaks (zalecane jest leczenie profilaktyczne TLS oraz monitorowanie obciążenia nowotworu), rytuksymab w zagęszczonych dawkach (<i>dose-dense</i>), bendamustyna, rytuksymab ± ibrutynib / idelalizyb <p>Dodatkowo u wszystkich pacjentów można rozważyć udział w badaniu klinicznym</p>	

a) Wg wytycznych NCCN opcja terapeutyczna „kategoria 1” oznacza rekomendację ze względu na dostępność dowodów naukowych wysokiej jakości wskazujących na skuteczność terapii.

b) 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).

c) 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.

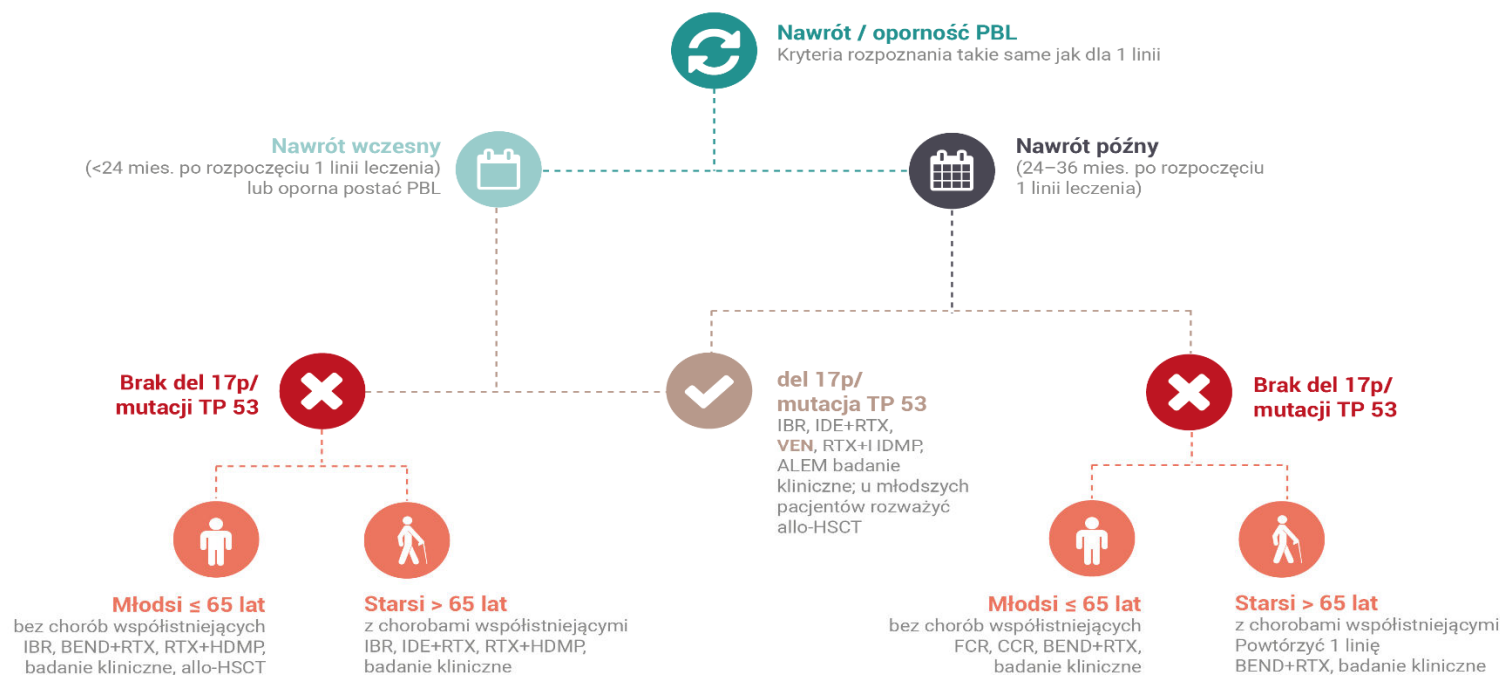
d) Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna nie wyklucza leczenia schematami zawierającymi fludarabinę, pacjenci powinni być poddani uważnej obserwacji.

e) Akalabrutynib nie powinien być stosowany u pacjentów z PBL mutacja BTK C481S, opornych na ibrutynib.

f) 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.

Rysunek 5.
Schemat postępowania w leczeniu PBL na podstawie polskich wytycznych praktyki klinicznej [9, 144]

SCHEMAT POSTĘPOWANIA W LECZENIU PBL Z NAWRÓTEM LUB OPORNOŚCIĄ



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, w tym wieku pacjenta, obecności chorób współistniejących, obecności zaburzeń cytogenetycznych, stanu ogólnego chorego, czy od czasu spodziewanego przeżycia. Ponadto u pacjentów z nawrotową PBL przy wyborze optymalnej terapii uwzględniane są m.in. czas wystąpienia nawrotu, obecność del17p i in.
2. Według wytycznych praktyki klinicznej leczenie rozpoczyna się u pacjentów spełniających zdefiniowane kryteria (najczęściej wg iwCLL), zgodnie z którymi terapii poddaje się pacjentów z chorobą aktywną 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, w populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sposób postępowania uzależniają przede wszystkim od czasu wystąpienia nawrotu oraz od obecności zaburzeń cytogenetycznych (del17p i/lub mTP53), warunkujących brak odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem standardowych schematów terapeutycznych. Tym niemniej pod uwagę brane są także inne czynniki, takie jak stan ogólny chorego czy obecność chorób współistniejących.
4. W przypadku chorych na PBL z opornością lub wczesnym nawrotem bez obecności del17p i/lub mTP53 wytyczne praktyki klinicznej jako opcję preferowaną wymieniają: ibrutynib, część z nich także idelalizyb + rytuksymab. Jednocześnie najnowsze zalecenia jako alternatywę dla ibrutynibu wskazują ocenianą interwencję, czyli terapię skojarzoną wenetoklaks z rytuksymabem.
5. W populacji docelowej polskie wytyczne w przypadku braku dostępności do BCRi rekomendują schemat bendamustyna + rytuksymab, który wskazują jako najskuteczniejszą opcję po niepowodzeniu schematów opartych na fludarabinie³. Dopuszczają także możliwość stosowania wysokich dawek metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem. Dodatkowo, u części pacjentów bez del17p i/lub mTP53 wytyczne zagraniczne wskazują również na możliwość stosowania wenetoklaksu w monoterapii, zwłaszcza u pacjentów po niepowodzeniu BCRi.
6. Na każdym etapie leczenia, o ile stan pacjenta na to pozwala, zaleca się rozważenie udziału pacjenta w badaniach klinicznych dla nowych cząsteczek.
7. 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.

Mając na uwadze zalecenia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w dalszej części analizy problemu decyzyjnego jako potencjalne komparatory dla terapii skojarzonej wenetoklaks + rytuksymab rozważane będą następujące opcje terapeutyczne: ibrutynib,

³ W Polsce i na świecie złotym standardem I linii leczenia pacjentów z PBL bez del17 i/lub mTP53 jest schemat FCR.

idelalizyb + rytuksymab, wenetoklaks w monoterapii, bendamustyna + rytuksymab oraz HDMP + RTX.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 26 października 2018 roku w Polsce w leczeniu PBL, finansowane są ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii (opatrzone kodami ICD-10: 91.1) bendamustyna oraz rytuksymab. Wymieniany przez wytyczne metyloprednizolon podawany w wysokich dawkach rozliczany jest w ramach hospitalizacji pacjenta [11].

Finansowaniu ze środków publicznych w populacji docelowej nie podlega ibrutynib, idelalizyb oraz wenetoklaks w monoterapii.

Status rejestracyjny i refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu opornej/nawrotowej PBL u osób dorosłych, bez delecji 17p lub/i mTP53, stanowiących potencjalne komparatory przedstawiono poniżej (Tabela 18) [11].

Tabela 18.
Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu PBL w Polsce [11, 12, 133, 134, 153–171]

Preparat	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w PBL	Poziom odpłatności
Inhibitor BCL-2						
Wenetoklaks	Venclyxto®	<ul style="list-style-type: none"> • PBL u dorosłych pacjentów, w terapii skojarzonej z rytuksymabem, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię • PBL u dorosłych pacjentów, w monoterapii w przypadku del17p lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nie odpowiednie lub nie powiodło się • PBL u dorosłych pacjentów w monoterapii w przypadku pacjentów bez del17p lub mTP53, u których zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie BCRi nie powiodło się 	tabl. 10/50/100 mg	Rpz	x	100%
Inhibitory BCR						
Ibrutinib	Imbruvica®	• PBL u dorosłych pacjentów, w monoterapii, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	kapsułka twarda 140 mg	Rpz	✓	Bezpłatnie WLR B ^a (tylko u pacjentów z del17p i/lub mTP53)
		• PBL u dorosłych pacjentów, w monoterapii w przypadku braku wcześniejszego leczenia			x	100%
		• PBL u dorosłych pacjentów, w terapii skojarzonej z bendamustyną i rytuksymabem, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię			x	100%
Idealizyb	Zydelig®	• PBL u dorosłych pacjentów, w terapii skojarzonej z rytuksymabem lub ofatumumabem, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku del17p lub mTP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii	tabl. powlekane 100/150 mg	Rpz	x	100%
Przeciwciała monoklonalne						
Rytuksymab	MabThera®	• PBL w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100/500 mg	Rpz	✓	Bezpłatnie WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.51.
	Blitzima®		koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 500 mg	Rpz	x	100%
	Rituzena®		koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 500 mg	Rpz	x	100%

Preparat	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w PBL	Poziom odpłatności
	Rixathon®		koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100/500 mg	Rpz	x	100%
	Truxima®		koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml	Rpz	x	100%
Leki cytostatyczne						
Bendamustyna	Levact®, Bendamustine Accord®, Bendamustine Glenmark®, Bendamustine Intas®, Bendamustine STADA®, Bendamustine Kabi®, Bendamustine Zentiva®	• Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	Rp	✓	Bezpłatnie WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.67 ^b
	Bendamustine Helm®, Bendamustyna medac®, Bendamustine Actavis®, Bendamustine Sandoz Benmak®		proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	Rp	x	100%
GKS						
Metylprednizolon	Metypred®	• W skojarzeniu z lekami cytostatycznymi metyloprednizolon jest również stosowany w leczeniu różnych rodzajów białaczek, chłoniaków, szpiczaków oraz raka piersi. W leczeniu skojarzonym z tymi lekami wykazuje działanie przeciwwymiotne	tabl. 4/16 mg	Rp	✓	Ryczałt WLR A ^c (4,38 – 6,83 zł)
			proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 125/250/500/100 mg	Rp	x	100%
	Medrol®		tabl. 4/16 mg	Rp	✓	Ryczałt WLR A ^c (4,43 – 11,38 zł)
	Solu-Medrol®		• Leczenie paliatywne: białaczki i chłoniaki u dorosłych	proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500/1000 mg	Rp	✓
	Depo-Medrol®		zawiesina do wstrzykiwań 40mg/ml	Rp	✓	50% WLR A ^c (7,39 zł)

STAN NA DZIEŃ: 27 listopada 2018 r. : ✓ – Refundowany ze środków publicznych x – Nie refundowany ze środków publicznych; KD – kat. dostępności; WLR – wykaz leków refundowanych; Rp – leki wydawane na receptę do zastrzeżonego stosowania, Rp – leki wydawane na receptę, LZ – do stosowania w lecznictwie zamkniętym.

a) W ramach programu lekowego objętego refundacją: B.92. (Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)).

b) W tym: „Przewlekła białaczka limfocytowa – leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny”.

c) We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

d) Z uwagi na fakt, że metyloprednizolon podawany jest chorym w warunkach szpitalnych, założono, że lek ten rozliczany jest w ramach hospitalizacji [172].

4.2. Aktualna praktyka kliniczna

W Polsce w ramach aktualnej praktyki w leczeniu opornej lub nawrotowej PBL bez del17p lub/i mTP53 stosowane są następujące schematy immunochemioterapii:

- bendamustyna + rytuksymab (BEND + RTX),
- wysokie dawki metyloprednizolonu + rytuksymab (HDMP + RTX).

Na podstawie danych NFZ, nie jest możliwe określenie liczebności, stosujących obydwa schematy terapeutyczne. Mając jednak na uwadze stanowisko polskich wytycznych [9, 87, 118, 137, 144, 145], które rekomendują stosowanie BEND + RTX jako terapii o najwyższej skuteczności oraz doniesienia naukowe opisujące rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce i na świecie zasadnym jest stwierdzenie, iż schemat ten jest najczęściej stosowaną opcją po terapii FCR oraz, że jest stosowany częściej aniżeli terapia z wykorzystaniem schematu HDMP + RTX [173–177].

4.3. Rekomendacje finansowe

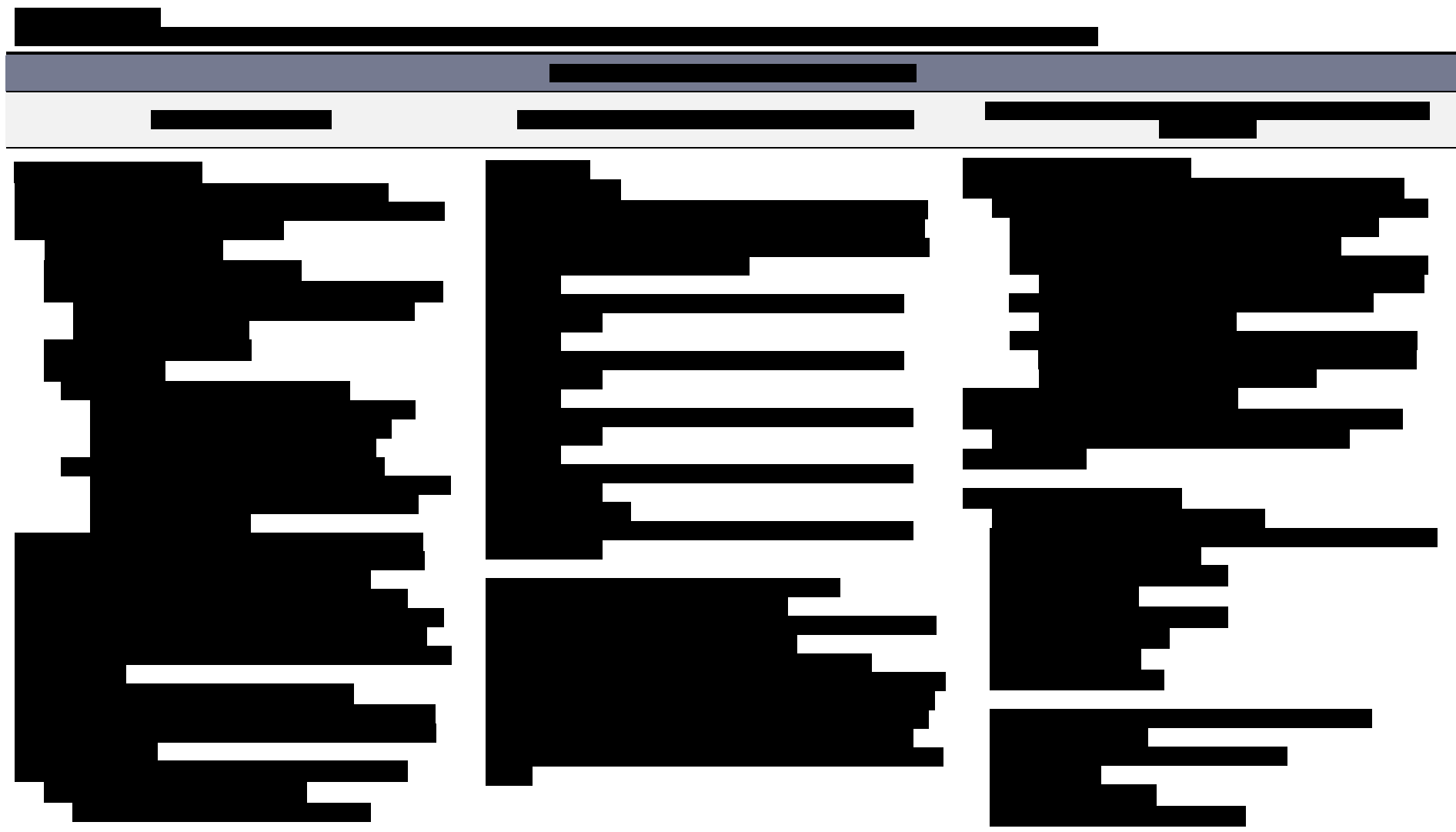
Żadna z agencji HTA nie zajmowała się zasadnością finansowania terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu w docelowej populacji pacjentów z PBL. Na stronach kanadyjskiej agencji CADTH widnieje informacja, że agencja ta jest w trakcie opracowywania stanowiska – przewidywana data publikacji styczeń 2019 [178].

Tabela 19.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące ocenianej interwencji

Lek	AOTMIT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
Wenetoklaks (Venclexta®, Venclyxto®)	BR	BR	BR	BR	BR*[178]	BR

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji, BR* - rekomendacja w toku.

4.4. Proponowany program lekowy [dane poufne]



The table content is almost entirely redacted with black boxes. Only a few horizontal lines are visible within the table structure, indicating the presence of text that has been obscured for confidentiality.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [179, 180].

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 oraz, co istotne, od czasu wystąpienia nawrotu lub oporności na zastosowane leczenie. Według wytycznych praktyki klinicznej allo-HSCT stanowi obecnie jedyną szansę na całkowite wyleczenie, jednak 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. Biorąc pod uwagę umiejscowienie allo-HSCT w ścieżce terapeutycznej PBL, opcja ta została wykluczona z grona komparatorów dla terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu, gdyż jej ewentualne zastosowanie w praktyce klinicznej będzie wiązało się raczej ze zwiększeniem szansy wykonania allo-HSCT aniżeli będzie stanowiło alternatywą opcję terapeutyczną.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w populacji pacjentów z PBL bez obecności del17p i/lub mTP53, u których wystąpił szybki nawrót (do 24 mies.) zalecane jest przede wszystkim stosowanie nowych opcji terapeutycznych, tj. ibrutynibu oraz idelalazybu (stosowanego z rytuksymabem), a także wenetoklaksu w monoterapii, przy czym ten ostatni zalecany jest w szczególności u pacjentów po niepowodzeniu BCRi. Żadna z powyższych opcji terapeutycznych nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w populacji docelowej, zatem żadna nie może stanowić komparatora dla wenetoklaksu z rytuksymabem w warunkach polskich.

Zgodnie z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku braku dostępności do BCRi, u pacjentów z opornością lub wczesnym nawrotem PBL bez del17p i/lub mTP53 zalecają stosowanie schematu BEND + RTX, gdyż uznają go za opcję najskuteczniejszą, zwłaszcza u pacjentów po niepowodzeniu schematu opartego na fludarabinie, w tym schematu FCR, który jest złotym standardem terapeutycznym w I linii leczenia PBL u pacjentów bez del17p i/lub mTP53 zarówno w Polsce jak i na świecie. Dodatkowo polskie wytyczne dopuszczają możliwość stosowania HDMP + RTX. Oba schematy terapeutyczne są finansowane ze środków publicznych w Polsce i stosowane w aktualnej praktyce klinicznej, przy czym z uwagi na wyższą skuteczność schematu BEND + RTX wydaje się on częściej stosowany u pacjentów z populacji docelowej [173–177]. Dodatkowo, mając na uwadze, iż dostępne dowody naukowe (badanie MURANO, [181])

umożliwiająca bezpośrednią ocenę względnych efektów terapii pomiędzy VEN + RTX a BEND + RTX, schemat ten należy uznać za najlepszy możliwy komparator dla ocenianej interwencji w warunkach polskich [9, 87, 118, 137, 144, 145]. Jednocześnie dowody naukowe odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa HDMP + RTX są istotnie ograniczone. **Mając na uwadze powyższe argumenty terapia złożona z bendamustyny i rytuksymabu będzie stanowiła komparator dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA.**

Poniżej przedstawiono podsumowanie argumentów za i przeciw uwzględnieniu danej opcji terapeutycznej w gronie komparatorów dla terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu w ramach analiz HTA (Tabela 21).

Tabela 21.
Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA

Opcja terapeutyczna	Argumenty „ZA”	Argumenty „PRZECIW”	Czy komparator dla VEN + RTX
Ibrutinib	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja zalecana (preferowana) przez wytyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak refundacji w PL • Nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej 	NIE
Idelalizyb + RTX	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja zalecana przez wytyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak refundacji w PL • Nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej 	NIE
BEND + RTX	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja zalecana przez wytyczne, gdy brak dostępności do BCRI • Opcja finansowana ze środków publicznych • Schemat uznawany za najskuteczniejszy u chorych leczonych uprzednio wg schematu FCR • Opcja częściej stosowana w praktyce klinicznej • Dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące BEND + RTX z VEN + RTX 	-	TAK
Wenetoklaks w monoterapii	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja wymieniana przez wytyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak refundacji w PL • Nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej 	NIE
HDMP + RTX	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja wymieniana przez wytyczne • Opcja finansowana ze środków publicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z wytycznymi, opcja o mniejszej skuteczności niż BEND + RTX • Opcja rzadziej stosowana w praktyce klinicznej • Brak dostępnych dowodów naukowych dla bezpośredniego porównania z VEN + RTX 	NIE

6. Charakterystyka interwencji i komparatorów

Poniżej przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji oraz charakterystykę komparatorów (substancji czynnych wchodzących w skład schematów terapeutycznych) wybranych na potrzeby analiz HTA.

VEN + RTX

- wenetoklaks, rytuksymab

BEND + RTX

- bendamustyna, rytuksymab

6.1. Wenetoklaks

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52 [12].

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 [12].

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy Venclyxto® w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii [12].

Ponadto wenetoklaks 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 [12].

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 jednocześnie stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny [12].

Dawkowanie i sposób podania: terapię produktem leczniczym Venclyxto® powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Dawkowanie należy rozpocząć od schematu miareczkowania dawki, gdzie 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. (Rysunek 6). Dostosowanie dawki VEN ma na celu stopniowe zmniejszenie masy guza oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*). Po zakończeniu miareczkowania dawki zalecana dawka VEN podawanego w połączeniu z RTX wynosi 400 mg raz na dobę. Z kolei terapię RTX należy rozpocząć, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania VEN (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę przez okres 7 dni). Terapię VEN należy przyjmować przez czas 24 miesięcy począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania RTX [12].

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 grejfrutów, pomarańczy sewilskich i karamboli oraz ich przetworów [12].

Rysunek 6.
Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Venclyxto® [12]



Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często ($\geq 1/100$ do <1/10) występujące działania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22) [12].

Tabela 22.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia wenetoklaksem (Venclyxto®) [12]

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)	posocznica, 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. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 6 września 2018 r. [12, 182]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [153].

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Venclyxto® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [11].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Venclyxcto® (AbbVie Ltd) [153]

6.2. Rytuksymab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02 [154].

Mechanizm działania: rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim. Przeciwciało to wiąże się swoiście z występującym na powierzchni limfocytów B antygenem CD20, co uruchamia mechanizmy układu odpornościowego, prowadzące do lizy limfocytów B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek zalicza się cytotoksyczność zależną od układu dopełniacza oraz cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał. Wykazano również, iż połączenie rytuksymabu z antygenem CD20 na limfocytach B prowadzi do programowanej śmierci komórki na drodze apoptozy [154].

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy MabThera® w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z **PBL** w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera®, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera® w skojarzeniu z chemioterapią. Inne wskazania do stosowania produktu MabThera® to chłoniaki niezłośliwe, reumatoidalne zapalenie stawów oraz ziarninkowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń. Szczegółowe informacje dotyczące wskazań dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego (MabThera®) [154].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne, ciężkie zakażenia lub silnie obniżony stan odporności pacjenta [154].

Dawkowanie i sposób podania w PBL: produkt leczniczy MabThera® jest podawany w postaci wlewu dożylnego pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym jest stały dostęp do sprzętu i leków niezbędnych do prowadzenia resuscytacji. W przypadku pierwszego podania zalecana szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz. i może być zwiększana co 30 min. do maksymalnej szybkości wynoszącej 400 mg/godz. Kolejne dawki rytuksymabu należy podawać z szybkością początkową 100 mg/godz., do osiągnięcia maksymalnej szybkości 400 mg/h [154].

W połączeniu z chemioterapią u chorych wcześniej niepoddanych leczeniu lub u chorych opornych na leczenie, bądź z nawrotem choroby zalecana dawka to 375 mg/m² powierzchni ciała (p. c.) w 0. dniu pierwszego cyklu, a następnie w 500 mg/m² p. c., podawana w 1. dniu każdego cyklu. Leczenie obejmuje w sumie 6 cykli. Leczenie chemioterapią powinno być stosowane po infuzji produktu MabThera® [154].

Pacjenta należy poddać nawodnieniu i terapii urykostatykami na 48 godz. przed rozpoczęciem terapii. W przypadku pacjentów, u których liczba limfocytów wynosi >25 x 10⁹/l tuż przed wykonaniem infuzji zaleca się podanie dożylne 100 mg prednizonu lub prednizolonu w celu obniżenia szybkości rozwoju i ciężkich ostrych reakcji związanych z infuzją i/lub zespołu uwalniania kinin [154].

Ponadto zaleca się by monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. W przypadku wystąpienia ciężkiej duszności, skurczu oskrzeli lub hipoksji wlew należy przerwać. Terapie można wznowić po całkowitym ustąpieniu wszystkich objawów, przy czym szybkość wlewu powinna być nie większa niż połowa poprzednio zastosowanej. W przypadku wystąpienia takich samych działań niepożądanych należy rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego pacjenta [154].

Działania niepożądane: w tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestacyjnych (Tabela 23) [154].

Tabela 23.

Częstość zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w badaniach klinicznych lub badaniach po rejestracyjnych u pacjentów z PBL leczonych produktem MabThera® w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią [154]

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	zakażenia bakteryjne i wirusowe, zapalenie oskrzeli ^a , neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką ^a , trombocytopenia ^a , działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynio-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie ^a , gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG
Często (≥1/100 do <1/10)	posocznica, zapalenie płuc ^a , infekcje z gorączką ^a , półpasiec ^a , zakażenia układu oddechowego ^a , zakażenia grzybicze o nieznanym etiologii, ostre zapalenie oskrzeli ^a , zapalenie zatok przynosowych ^a , wirusowe zapalenie wątroby typu B ^b , niedokrwistość, niedokrwistość plastyczna ^a , granulocytopenia ^a , nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie poziomu dehydrogenazy mleczanowej, hipokalcemia, parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, szumy uszne, ból ucha, zawał serca ^a , arytmia, migotanie przedsionków ^a , tachykardia, zaburzenia serca ^a , nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry ^a , wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie ^a , dreszcze ^a , niewydolność wielonarządowa ^a

Jeżeli nie podano inaczej to w przypadku każdej z jednostek uwzględniono działania niepożądane o wszystkich stopniach nasilenia (od łagodnych do ciężkich).

a) W obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane (≥3. stopnia wg kryteriów toksyczności NCI).

Status rejestracyjny: produkt leczniczy MabThera® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Registration Limited 2 czerwca 1998 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 2 czerwca 2008 r. [154]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [153].

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy MabThera® jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorych na PBL (ICD-10: C91.1) w ramach katalogu chemioterapii C.51. [11].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- MabThera® (Roche Registration Ltd) [153]

6.3. Bendamustyna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01AA09 [155–166].

Mechanizm działania: bendamustyna jest alkilującym środkiem przeciwnowotworowym. Jej działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze polega na tworzeniu wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji, wskutek czego dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy oraz naprawy DNA [155–166].

Wskazania do stosowania: bendamustyna wskazana jest w:

- leczeniu pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę [155–166].

- chłoniakach nieziarniczych o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab [155–166].
- szpiczaku mnogim (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib [155–166].

Dawkowanie i sposób podania w PBL: bendamustyna w monoterapii zalecana jest w dawce 100 mg/m² p. c. w dniach 1. i 2. cyklu, co 4 tygodnie. Preparat należy podawać we wlewie dożylnym przez 30–60 minut pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych [155–166].

Leczenie należy przerwać lub odroczyć w wypadku, gdy liczba leukocytów i/lub płytek krwi spadnie odpowiednio <3000/μl lub 75 000/μl. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów wzrośnie do >4000/μl, a płytek krwi do >100 000/μl. W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna zostać zmniejszona w oparciu o najwyższy stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (*Common Toxicity Criteria*) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku toksyczności 3. stopnia zaleca się zmniejszyć dawkę o 50%, w przypadku 4 stopnia zaleca się przerwanie leczenia [155–166].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, okres karmienia piersią, ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny >3,0 mg/dl), żółtaczka, ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologiczne krwi (zmniejszenie liczby leukocytów <3000/μl i/lub liczby płytek krwi <75 000/μl, poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia, zakażenia (zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią), szczepienie przeciw żółtej febrze [155–166].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24) [155–166].

Tabela 24.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania bendamustyny [155–166]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	zakażenia NOK ^a , leukopenia NOK ^a , trombocytopenia, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka, niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika, ból głowy, zakażenia oportunistyczne,
Często (≥1/100 do <1/10)	zespół rozpadu guza, krwotok, niedokrwistość, neutropenia, reakcje nadwrażliwości NOK ^a , bezsenność, zawroty głowy, zaburzenia czynności serca (palpitacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu), niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności płuc, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zaburzenia skórne NOK ^a , zanik miesiączki, ból, dreszcze, odwodnienie, jadłowstręt; zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokalemia,

a) NOK – nieopisane w innej kategorii.

Status rejestracyjny: status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających bendamustynę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25) [153, 155–166].

Tabela 25.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających bendamustynę [153, 155–166]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Kategoria dostępności
Bendamustine Accord®	Accord Healthcare Ltd	05.11.2014	Rp
Bendamustine Actavis	Actavis Group PTC ehf.	27.05.2015	
Bendamustine Glenmark®	Glenmark Pharmaceuticals s. r. o.	20.11.2015	
Bendamustine Helm®	Helm AG	02.06.2014	
Bendamustine Kabi®	Fresenius Kabi Oncology Ltd	07.10.2016	
Bendamustine Intas®	Intas Pharmaceuticals Ltd	16.12.2014	
Bendamustine Sandoz®	Sandoz GmbH	02.06.2014	
Bendamustine STADA®	STADA Arzneimittel AG	21.10.2015	
Bendamustine Zentiva®	Zentiva K.S.	17.03.2016	
Bendamustyna medac®	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate MBH	04.10.2016	
Levact®	Astellas Pharma GmbH	03.09.2010	
Benmak®	Makpharm d.o.o.	05.10.2015	

Status refundacyjny: produkty lecznicze zawierające bendamustynę: Bendamustine Accord®, Bendamustine Actavis, Bendamustine Glenmark®, Bendamustine Intas®, Bendamustine Kabi®, Bendamustine STADA®, Bendamustine Zentiva®, Levact® są finansowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu PBL w ramach katalogu chemioterapii C.67, w tym w leczeniu II i następnych linii, u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny. Dostępne są bezpłatnie. Pozostałe produkty lecznicze (Bendamustine Helm®, Bendamustyna medac®, Bendamustine Actavis, Bendamustine Sandoz®, Benmak®) nie są refundowane w leczeniu PBL [153].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: zamieszczono w tabeli powyżej (Tabela 25).

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL bez obecności delecji 17p (del17p) i/lub mutacji TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

7.2. Interwencja

- Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z projektem programu lekowego i z zapisami ChPL [12].

7.3. Komparatory

- Bendamustyna + rytuksymab w dawce zgodnej z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.

7.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena:

- punktów końcowych dotyczących progresji (PFS) i przeżycia całkowitego 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 badania kliniczne,
- Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real world data*).
- Przeglądy systematyczne.

8. Zakres analizy oceny technologii medycznej

8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem. Populację docelową dla niniejszej terapii będą stanowili pacjenci z oporną/nawrotową PBL bez obecności del17p i/lub mTP53, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone bezpośrednie porównanie terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu względem terapii złożonej z bendamustyny i rytuksymabu na podstawie badania z randomizacją, a także ocena korzyści klinicznej wnioskowanej technologii w oparciu o skalę ESMO-MCBS (*European Society of Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale*). W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględnione zostaną dodatkowe dane opublikowane na stronach URPL, EMA, FDA i WHO.

8.2. Analiza ekonomiczna

Wybór metody analitycznej zostanie dokonany przy uwzględnieniu wyników analizy klinicznej. W przypadku stwierdzenia różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie pomiędzy grupami przeprowadzona zostanie analiza kosztów-użyteczności, w ramach której zostaną oszacowane koszty zyskanych lat życia, skorygowanych o jakość (QALY). W przeciwnym przypadku analiza przybierze formę minimalizacji kosztów.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona poprzez dostosowanie do warunków polskich, dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny, modelu ekonomicznego „*Cost-effectiveness of venetoclax and rituximab combination therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia*”. 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).

8.3. Analiza wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona zostanie w populacji 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 na podstawie danych epidemiologicznych. W pierwszej kolejności uwzględnione zostaną dane polskie, zaś w przypadku ich braku poszukiwane będą dane zagraniczne. 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 wydatkami w scenariuszu istniejącym, oznaczające wysokość dodatkowych nakładów lub oszczędności, jakie zostaną wygenerowane w przypadku finansowania wenetoklaksu ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej.

8.4. Podsumowanie

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

Tabela 26.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL bez obecności delecji 17p (del17p) i/lub mutacji TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.
Interwencja	Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z proponowanym programem lekowym i ChPL.
Komparatory	Bendamustyna + rytuksymab w dawce zgodnej z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), • Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), • Minimalna choroba resztkowa (MRD) • Jakość życia
	Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem • SAE ogółem • szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa

Obszar analizy	Szczegóły
Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • lata życia (LY), • lata życia skorygowane jakością (QALY), • koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), • inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), • inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER/LY), • cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto
	<ul style="list-style-type: none"> • zgodny z dostępnymi dowodami naukowymi
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> • dożywotni
	<ul style="list-style-type: none"> • minimum dwuletni

9. Bibliografia

1. Brugiattelli, Bandini. (2006) Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 9(12):1662–73.
2. Warzocha K. (2013) Wytyczne PTOK. Przewlekła białaczka limfocytowa. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf.
3. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2016.
4. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. (2000) Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 343(26):1910–1916.
5. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. (2015) Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood* 125(13):2062–2067.
6. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, et al. (2015) Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Oncol* 1(1):80–87.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Giebel S. (2013) Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf.
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. Dostęp: https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia_1.11.2018.pdf/e525f426-4a55-210c-be7a-856d9a9ac59b.
12. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf.
13. (2018) EMA. Venclyxto. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/summaries-opinion/venclyxto>.
14. (2018) Raport ClinicalTrials.gov do badania NCT02005471. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471?term=02005471&rank=1>.
15. Seymour JF. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine* 378(22):2143.
16. Raport EMA 2018 dla produktu leczniczego Venclyxto. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf.
17. (2014) Chronic lymphocytic leukemia. Leukemia & Lymphoma Society Dostęp: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/cll.pdf.
18. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. (2008) 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.
19. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, al. R et. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20):2375–2390.
20. Zenz T, Mertens D, Döhner H, Stilgenbauer S. (2011) Importance of genetics in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Reviews* 25(3):131–137.
21. 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.
22. Białaczki | KRiN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/bialaczki/>.
23. Watson L, Wyld P, Catovsky D. (2008) Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur. J. Haematol.* 81(4):253–258.
24. (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.

25. 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).
26. SEER. Leukemia, CSR 1975-2015. Dostęp: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/results_merged/sect_13_leukemia.pdf.
27. 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.
28. Cancer Statistics for the UK | Cancer Research UK. Dostęp: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/s>.
29. 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>.
30. 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.
31. Healey R, Patel JL, Koning L de, Naugler C. (2015) Incidence of chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis in Calgary, Alberta, Canada. *Leuk. Res.* 39(4):429–434.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Denmark - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=208>.
36. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Finland - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=246>.
37. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Iceland - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=352>.
38. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Norway - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=578>.
39. 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.
40. SEER. (2018) Number of incidence cases, 2011-2015. Dostęp: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/results_merged/topic_apxcount.pdf.
41. SEER stat fact sheets: chronic lymphocytic leukemia (CLL). Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
42. SEER. (2018) Median age of cancer patients at diagnosis, 2011-2015 by primary cancer site, race and sex. Dostęp: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/results_merged/topic_med_age.pdf.
43. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczeck B, et al. (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.
44. Centralny Rejestr Niespokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej - zachorowalność na białaczkę w Polsce. Dostęp: http://www.szpik.info/index.php?option=com_content&task=view&id=72.
45. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. (2017) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf.
46. Centrum Onkologii w Warszawie. Raporty. Dostęp: <http://85.128.14.124/krn/>.
47. Krajowy rejestr nowotworów. Białaczka limfatyczna (C91). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/bialaczka-limfatyczna-c91/> (7.12.2016).
48. (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_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf.
49. NFZ. (2016) Pismo NFZ. Znak: DS02.0123.47.2016.2016.3293./2.

50. Działkowska-Suszek J, Krawczyk-Kuliś M, Bartkowska-Chrobok A, Kyrz-Krzemień S. (2013) Znaczenie badania czynników prognostycznych przy rozpoznaniu przewlekłej białaczki limfocytowej. *Postępy Nauk Medycznych* 26(3):248–254.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJS, Bezares RF, et al. (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.
56. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. (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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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 fcgll/MW. *Blood* 118(2854):.
63. Fiegl M, Stauder R, Steurer M, Mian M, Hopfinger G, Brychtova Y, Skrabcs 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.

68. [REDACTED]
69. 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.
70. Hallek M. (2015) Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am. J. Hematol.* 90(5):446–460.
71. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. (2016) Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 104:169–182.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Marcucci F, Mele A. (2011) Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood* 117(6):1792–1798.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (30.9.2014).
83. 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.
84. Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. (2014) Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej. *Hygeia Public Health* 49(3):435–441.
85. 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* 2014:435983.
86. 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.
87. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. (2015) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 26 Suppl 5:v78-84.
88. (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.
89. NIH USNL of M. (2016) TP53 gene. Dostęp: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TP53>.
90. Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R. (2012) Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Invest.* 122(10):3432–3438.
91. 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.
92. 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.

93. Döhner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, Weigluni 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, Swardova 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.
101. Rouby S el, 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.
102. Stilgenbauer S, Zenz T. (2010) Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:481–488.
103. Rossi D, Fangazio M, Rasi S, Vaisitti T, Monti S, Cresta S, Chiaretti S, Del Giudice I, Fabbri G, Bruscaggini 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Guarini A, Marinelli M, Tavaloro S, Bellacchio E, Magliozzi M, Chiaretti S, De Propris 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.
109. 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.
110. Rossi D, Bruscaggini 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.
111. 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.
112. 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.

113. 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) Wytuczne BCSH. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 159(5):541–564.
114. 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.
115. 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.
116. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. (2018) Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017-09-806398.
117. CHMP EMA. (2015) Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201945.pdf.
118. (2018) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. Version 2.2019,.
119. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, Tresckow J von, Maurer C, Langerbeins P, Fingerle-Rowson G, Ritgen M, Kneba M, Dohner H, Stilgenbauer S, Klapper W, Wendtner C-M, i in. (2016) Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *Journal of Clinical Oncology*.
120. Kwok M, Rawstron A, Varghese A. (2016) Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood* 128(24):2770–2773.
121. Varghese AM, Howard DR, Pocock C, Rawstron AC, Follows G, McCarthy H, Dearden C, Fegan C, Milligan D, Smith AF, Gregory W, Hillmen P, NCRN CLL Sub-Group. (2017) Eradication of minimal residual disease improves overall and progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia, evidence from NCRN CLL207: a phase II trial assessing alemtuzumab consolidation. *British Journal of Haematology* 176(4):573–582.
122. Santacruz R, Villamor N, Aymerich M. (2014) The prognostic impact of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia requiring first-line therapy. *Haematologica* 99(5):873–880.
123. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Buhler A, Zenz T, Wenger MK, Mendila M, Wendtner C-M, Eichhorst BF, Dohner H, Hallek MJ, i in. (2012) Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *Journal of Clinical Oncology* 30(9):980–988.
124. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, Johnson GG, Schuh A, Matutes E, Dearden CE, Catovsky D, Radford JA, Bloor A, Follows GA, Devereux S, i in. (2012) Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the National Cancer Research Institute CLL206 trial. *Journal of Clinical Oncology* 30(14):1647–1655.
125. Wierda WG, Gauthier G, Meissner B, Guerin A, Samp JC. (2017) Clinical benefits of achieving deep remission to second-line therapy in patients with relapse/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a real-world study. *Blood* 130:2130.
126. Dimier N, Delmar P, Ward C, Morariu-Zamfir R, Fingerle-Rowson G. (2017) A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate endpoint in CLL. *Blood*.
127. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, Jurczak W, Mulligan SP, Schuh A, Assouline S, Wendtner C-M, Roberts AW, Davids MS, Bloehdorn J, Munir T, i in. (2018) Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *Journal of Clinical Oncology* 36(19):1973–1980.
128. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. (2017) Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*.
129. Fraser G, Cramer P, Demirkan F. Ibrutinib (I) plus bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): a 2-year follow-up of the HELIOS study. *ASCO Annual Meeting*; 2016; Chicago, IL. .
130. Appleby N, Quinn FM, O'Brien D, Liam S, Kelly J. (2016) Minimal residual disease (MRD) status in FCR-Treated CLL patients at the end of treatment influence progression free survival (PFS), results of the Ctrial-IE (ICORG) 07-01/CLL Irleand Study, with mutational analysis providing additional insight. *Blood* 128(22):3237.
131. Tam CS, Seymour JF. (2014) A new prognostic score for CLL. *Blood* 124(1):1–2.
132. US Campath Distribution Program. Dostęp: <http://www.campath.com/>.
133. ChPL Zydelig (idelalizyb). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_pl.pdf.

134. ChPL Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf.
135. 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).
136. Robak T, Wrzesień-Kuś A, Wierzbowska A. (2002) Przeszczepianie komórek krwiotwórczych w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Acta Haematologica Polonica* 33(2):153–166.
137. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, ESMO. (2016) ESMO eUpdate – chronic lymphocytic leukaemia treatment recommendations. Dostęp: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>.
138. Gladstone DE, Fuchs E. (2012) Hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Oncol* 24(2):176–181.
139. Dreger P, Brand R, Milligan D, Corradini P, Finke J, Lambertenghi Deliliers G, Martino R, Russell N, Biezen A van, 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.
140. 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.
141. Markiewicz M, Kyrzcz-Krzemień S. (2011) Allogeneic hematopoietic cell transplantation: current state and future perspectives. *Postępy Nauk Medycznych* 6:479–485.
142. (2013) Good Clinical Practice. Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane. Dostęp: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116>.
143. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0.
144. Robak T, Hus I, Błoński J, Giannopoulos K, Jamroziak K, Roliński J, et al. (2014) Wytyczne PTHIT/PALG–CLL Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHIT oraz PALG – CLL. *Acta Haematologica Polonica* 45(3):221–239.
145. Eichhorst B, Robak T, Montserrat P. (2017) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. - eUpdate June 2017. Dostęp: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>.
146. (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>.
147. (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>.
148. (2010) 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>.
149. (2015) Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia (TA359). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/resources/idelalisib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602676706245>.
150. (2017) Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. TA429. NICE.
151. (2017) Wytyczne NICE. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia.TA487. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA487/chapter/1-Recommendations>.
152. (2018) Wytyczne AHS. AHS chronic lymphocytic leukemia. Clinical practice guideline LYHE-007. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
153. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509 (16.5.2018).
154. ChPL MabThera (rytuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf.
155. ChPL Levact (bendamustyna). Dostęp: http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf (28.11.2018).
156. ChPL Bendamustine Accord (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32942> (28.11.2018).
157. ChPL Bendamustine Glenmark (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35153> (28.11.2018).

158. ChPL Bendamustine Intas (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33217> (28.11.2018).
159. ChPL Bendamustine STADA (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34487> (28.11.2018).
160. ChPL Bendamustine Kabi (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32848> (28.11.2018).
161. ChPL Bendamustine Zentiva (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35108> (28.11.2018).
162. ChPL Bendamustine Helm (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=31747> (28.11.2018).
163. ChPL Bendamustyna medac (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34486> (28.11.2018).
164. ChPL Bendamustine Actavis (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33869> (28.11.2018).
165. ChPL Bendamustine Sandoz (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=31748> (28.11.2018).
166. ChPL Benmak (bendamustyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34535>.
167. ChPL Metypred 16mg (metyloprednizolon). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4361>.
168. ChPL Metypred (metyloprednizolon). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32695>.
169. ChPL Medrol (metyloprednizolon). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4230>.
170. ChPL Solu-Medrol (metyloprednizolon). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24709>.
171. ChPL Depo-Medrol (metyloprednizolon). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19260>.
172. NFZ. (2016) Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292016dsoz,6551.html>.
173. Ysebaert L, Aurran-Schleinitz T, Dartigeas C. Large scale, real-world results on ibrutinib for 428 french patients with 17p deletion or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia included in a temporary authorization for use (ATU) program. 2016; *Haematologica*,101 (s1):57.
174. Ysebaert L, Aurran-Schleinitz T, Dartigeas C, Dilhuydy M-S, Feugier P, Michallet A-S, Tournilhac O, Dupuis J, Sinet P, Albrecht C, Cymbalista F. (2017) Real-world results of ibrutinib in relapsed/refractory CLL in France: Early results on a large series of 428 patients. *American Journal of Hematology* 92(8):E166–E168.
175. Michallet A-S, Cazin B, Bouvet E, Oberic L, Schlaifer D, Mosser L, Salles G, Coiffier B, Laurent G, Ysebaert L. (2013) First immunochemotherapy outcomes in elderly patients with CLL: a retrospective analysis. *Journal of Geriatric Oncology* 4(2):141–147.
176. Iskierka-Jażdżewska E, Hus M, Giannopoulos K, Mądro E, Hołojda J. (2017) Efficacy and toxicity of compassionate ibrutinib use in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Poland: analysis of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Leukemia & Lymphoma* 58(10):2485–2488.
177. Winqvist M, Askild A, Andersson PO, Karlsson K, Karlsson C, Lauri B, Lundin J, Mattsson M, Norin S, Sandstedt A, Hansson L, Österborg A. (2016) Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. A study from the Swedish Chronic Lymphocytic Leukemia Group. *Haematologica* 101(12):1573–1580.
178. (2018) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Venclexta (Venetoclax) w połączeniu z rytuksymabem. Dostęp: <https://www.cadth.ca/venclexta-combo-rituximab-chronic-lmphocytic-leukemia-details>.
179. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf.
180. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
181. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J. (2018) Venetoclax-Rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine* 378(12):1107–1120.
182. (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.

183. ECOG-ACRIN. ECOG Performance Status. Dostęp: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.

10. Spis tabel, wykresów i rysunków

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce dla białaczki limficytowej (C91) na podstawie danych KRN	18
Tabela 2.	Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z białaczką limficytną według KRN [47].....	18
Tabela 3.	Liczba pacjentów z przewlekłą białaczką limficytową w Polsce – dane NFZ [48].....	18
Tabela 4.	Częstość występowania del17p w badaniach klinicznych i epidemiologicznych w populacji z PBL	20
Tabela 5.	Badania wykonywane w procesie diagnostycznym przewlekłej białaczki limficytowej [18, 70, 71, 83]	25
Tabela 6.	Immunofenotyp limficytów B w chorobach limfoproliferacyjnych [71].....	26
Tabela 7.	Zestawienie najważniejszych aberracji chromosomowych oraz mutacji punktowych występujących w PBL	28
Tabela 8.	Zestawienie czynników prognostycznych w przebiegu PBL [113].....	30
Tabela 9.	Hierarchiczny model aberracji chromosomowych na podstawie pracy Döhnera 2000 [4].....	31
Tabela 10.	Badania przedstawiające związek parametru MRD z PFS oraz OS w opornej lub nawrotowej PBL	34
Tabela 11.	Skale oceny stopnia zaawansowania PBL [2, 87]	37
Tabela 12.	Sposób postępowania z pacjentem w zależności od stadium zaawansowania PBL [18].....	37
Tabela 13.	Skala oceny stopnia zaawansowania PBL wg GCLLSG [131]	38
Tabela 14.	Zestawienie leków najczęściej stosowanych w leczeniu PBL z podziałem na grupy.....	39
Tabela 15.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu PBL.....	44
Tabela 16.	Zalecane schematy leczenia u chorych z PBL z del17p i/lub mTP53.....	48
Tabela 17.	Zalecane schematy leczenia u chorych z PBL bez del17p i/lub mTP53.....	49
Tabela 18.	Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu PBL w Polsce [11, 12, 133, 134, 153–171]	55
Tabela 19.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące ocenianej interwencji.....	57
	58
Tabela 21.	Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA.....	61
Tabela 22.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia wenetoklaksem (Venclyxto®) [12].....	64
Tabela 23.	Częstość zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w badaniach klinicznych lub badaniach po rejestracyjnych u pacjentów z PBL leczonych produktem MabThera® w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią [154]	66
Tabela 24.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania bendamustyny [155–166]	67
Tabela 25.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających bendamustynę [153, 155–166].....	68
Tabela 26.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	71
Tabela 27.	Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS [9, 144]	84
Tabela 28.	Skala sprawności wg ECOG [183]	85
Tabela 29.	Kryteria oceny skuteczności leczenia chorych na PBL wg <i>International on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> (iwCLL) [2, 18]	85

10.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Ścieżki sygnałowe w PBL oraz miejsce oddziaływania nowych cząsteczek – wenetoklaksu, ibrutynibu i idelalazybu (na podstawie publikacji Hallek 2015 [70]).....	24
Rysunek 2. Delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) [89]	27
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 [115]	33
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	42
Rysunek 5. Schemat postępowania w leczeniu PBL na podstawie polskich wytycznych praktyki klinicznej [9, 144].....	51
Rysunek 6. Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Venclyxto® [12]	63

10.3. Spis wykresów

Wykres 1. Zapadalność na PBL w USA w latach 2011 – 2015 na podstawie statystyk SEER z podziałem na grupy wiekowe [26]	14
Wykres 2. Współczynnik zapadalności i umieralności na 100 tys. na PBL w latach 1975-2015 w USA na podstawie danych z rejestru SEER [41]	15
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 [43]	16
Wykres 4. Krzywa przeżycia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce na podstawie danych NFZ z lat 2012-2015 [48]	19
Wykres 5. Standaryzowany współczynnik zapadalności na białaczkę limfatyczną w Polsce, dane z 2015 r. wg KRN	19
Wykres 6. Częstość występowania chorób współtowarzyszących w populacji z PBL wg CIRS i NCI-CS na podstawie badania Satram-Hoang 2013 [66]	22
Wykres 7. Przeżycie całkowite pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badań CLL4 i CLL5 [65].....	22
Wykres 8. Przeżycie wolne od progresji dla pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badania CLL4 i CLL5 [65].....	23
Wykres 9. Najczęstsze lokalizacje wtórnych nowotworów w trakcie późnego stadium PBL u 551 pacjentów (Tsimberdou, 2009) [112].....	30
Wykres 10. Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL w większości wcześniej nieleczonych z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Döhner 2000 [4]	32
Wykres 11. Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL leczonych FCR z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [114]	32
Wykres 12. Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PBL leczonych FCR z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [114].....	33
Wykres 13. Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL względem PFS w zależności od statusu MRD na podstawie pracy Appleby 2016 [130]	35
Wykres 14. Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL względem OS w zależności od statusu MRD na podstawie pracy Appleby 2016 [130]	36
Wykres 15. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z PBL w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg skali Rai'a i Biniet'a	37
Wykres 16. Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL wg skali GCLLSG [131]	38

Aneks A. Dodatkowe materiały

Tabela 27.
Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS [9, 144]

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		
Endokryny / metaboliczny		
Neurologiczny		
Psychiczny		
Razem		

Tabela 28.
Skala sprawności wg ECOG [183]

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) [2, 18]*

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]	Odpowiedź całkowita definiowana jest jako obecność <u>wszystkich</u> poniższych kryteriów po ≥ 2 mies. od zakończenia terapii: <ul style="list-style-type: none"> • liczba limfocytów $< 4 \times 10^9/l$ • limfocyty w szpiku kostnym $< 30\%$ utkania, nietworzące grudek • brak znaczącej limfadenopatii (np. węzły chłonne $> 1,5$ cm średnicy) • 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]	Częściowa odpowiedź definiowana jest jako obecność ≥ 1 z poniższych kryteriów przez okres ≥ 2 mies.: <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 $\geq 50\%$ oraz uzyskania ≥ 1 z poniższych kryteriów bez konieczności stosowania czynników wzrostu, a w przypadku Hb również transfuzji krwi: <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 $> 50\%$
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 $\geq 5000 /\mu l$ • transformacja CLL w formę agresywną (np. 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 $< 100 000/\mu l$.
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.

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie
Niepowodzenie leczenia (TF) [<i>Treatment failure</i>]	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) [<i>Progression free survival</i>]	Czas przeżycia wolny od progresji definiowany jest jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia / randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.
Przeżycie całkowite (OS) [<i>Overall survival</i>]	Przeżycie całkowite mierzone jest od momentu rozpoczęcia leczenia / randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
Choroba resztkowa (MRD) [<i>Minimal residual disease</i>]	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 [<i>Relapse</i>]	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 [<i>Refractory</i>]	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*, ASO – *Allele Specific Oligonucleotide*, PLT – płytki krwi, Hb – hemoglobina