

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.00



WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU Z OBINUTUZUMABEM W I LINII LECZENIA PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	9
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	12
2.1. Definicja.....	12
2.2. Epidemiologia.....	12
2.2.1. Dane światowe.....	12
2.2.2. Dane polskie	16
██	18
2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka	18
2.4. Rozpoznanie i diagnostyka różnicowa.....	20
2.5. Obraz kliniczny.....	21
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne	23
2.6.1. Rokowanie zależne od chorób współtowarzyszących.....	23
2.6.2. Rokowanie zależne od negatywizacji choroby resztkowej	27
2.7. Ocena stopnia zaawansowania choroby	33
2.8. Leczenie	35
Radioterapia	37
Przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT).....	37
2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	38
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	41
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	47
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	47
4.2. Rekomendacje finansowe	48
██	49
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	51
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	53
6.1. Populacja docelowa	53
6.2. Interwencja.....	53
6.3. Komparator.....	53

6.4. Punkty końcowe	54
6.5. Metodyka badań.....	54
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	55
7.1. Wenetoklaks (Venclyxto®).....	55
7.2. Obinutuzumab (Gazyvaro®)	57
7.3. Chlorambucyl (Leukeran®).....	59
8. BIBLIOGRAFIA	61
9. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	66
ANEKS A. DODATKOWE MATERIAŁY	68

Indeks skrótów

AHS	Kanadyjska instytucja zapewniająca opiekę zdrowotną w prowincji Alberta (<i>Alberta Health Services</i>)
allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B-PLL	Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa (<i>B cell prolymphocytic leukemia</i>)
BCL-2	Białko antyapoptotyczne BCL-2 (<i>B-cell Lymphoma 2</i>)
BCR	Receptor limfocytów B (<i>B-cell Receptor</i>)
BCRi	Inhibitor receptora limfocytów B (<i>B-cell Receptor inhibitor</i>)
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 Rasting Scale</i>)
CLL4	Akronim badania (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia 4</i>)
CLL5	Akronim badania (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia 5</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 (WHO)	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>), nazywana inaczej skalą WHO
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EBMT	Europejska Grupa Przeszczepiania Krwi i Szpiku (<i>European Society for 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	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>Haute Autorité de Santé</i>)
HDMP	Wysokie dawki metyloprednizolonu (<i>High-dose Methylprednisolone</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgHV	Geny kodujące zmienne części łańcucha ciężkiego immunoglobulin (<i>Immunoglobulin Variable Heavy Chain</i>)
iwCLL	Międzynarodowe warsztaty CLL (<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (<i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
MRD	Choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
mTP53	Mutacja genu TP53

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 nieziarniczy (<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
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>)

- SMC** Szkocka Agencja HTA
(*Scottish Medicines Consortium*)
- SMZL** Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej
(*Splenic marginal zone lymphoma*)
- SLL** Chłoniak z małych limfocytów B
(*Small Lymphocytic Lymphoma*)
- VEN** Wenetoklaks
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

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 skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro®, OBI) u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), z obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6), dotychczas nieleczonych, w stanie sprawności WHO =1, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

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 obinutuzumabu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię złożoną z wenetoklaksu i obinutuzumabu w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęstszą postacią białaczki diagnozowaną u osób dorosłych, która stanowi od 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]. Mając na uwadze fakt, iż choroba dotyczy głównie osób starszych, zwykle obciążonych innymi chorobami współtowarzyszącymi i niekwalifikujących się do agresywnej chemioterapii z uwagi na swój stan zdrowia, należy stwierdzić, że jej leczenie stanowi duże wyzwanie dla współczesnej medycyny.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że obecność chorób współtowarzyszących stanowi istotny niekorzystny czynnik rokowniczy. U pacjentów z obecnością >2 chorób współtowarzyszących, leczonych standardową chemioterapią, przeżycie całkowite jest krótsze o blisko 20 mies., natomiast przeżycie wolne od progresji – o 10 mies. niż u pacjentów z ≤ 2 chorobami współtowarzyszącymi. Dodatkowo, pacjenci z większą liczbą współistniejących schorzeń rzadziej uzyskują odpowiedź na leczenie, co pośrednio świadczy o tym, że gorsze rokowanie pacjentów wynika nie tylko z samej obecności dodatkowych chorób, ale również z ich wpływu na przebieg PBL [4].

Pierwszym przełomem w leczeniu PBL u osób z chorobami współtowarzyszącymi było dopuszczenie do obrotu w 2014 r. na terenie Unii Europejskiej przeciwciała anti-CD20 – obinutuzumabu w terapii skojarzonej z chlorambucylem. Terapia ta cechuje się dużą aktywnością wśród pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi – w głównym badaniu rejestracyjnym dla tej terapii (CLL11) mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 31,1 mies., a mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w ponad 5-letnim okresie obserwacji [5, 6]. Wprowadzenie do obrotu ww. terapii zmieniło dotychczasowy standard postępowania w leczeniu PBL u pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi, nadal jednak przy zastosowaniu tej formy terapii około 20-30% chorych w ogóle nie uzyskuje odpowiedzi na leczenie, a około 50% chorych uzyskuje zaledwie odpowiedź częściową [4, 7]. Dlatego istnieje konieczność poszukiwania coraz skuteczniejszych metod terapeutycznych, które cechować się będą większą aktywnością przeciwnowotworową, przy porównywalnym lub lepszym wpływie na jakość życia i możliwie najmniejszej toksyczności (*therapeutic unmet need*).

W marcu 2020 r. roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) poszerzyła dotychczasowe wskazania wenetoklaksu, umożliwiając stosowanie tego leku w terapii skojarzonej z obinutuzumabem w I linii leczenia PBL (bez względu na obecność chorób współtowarzyszących) [8]. Wspomniane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydano na podstawie wyników wielośrodkowego, randomizowanego badania III fazy o wysokiej wiarygodności, tj. badania CLL14. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej wenetoklaksem z obinutuzumabem (VEN + OBI) względem chlorambucylu stosowanego z obinutuzumabem (CLB + OBI) u pacjentów z PBL, uprzednio nieleczoną, i obecnością chorób współtowarzyszących. Wyniki badania CLL-14 wskazują, iż stosowanie terapii VEN + OBI przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (w tym także całkowitej), a wspomniana odpowiedź ma charakter głęboki i trwały (wysoki odsetek pacjentów MRD(-)). Jednocześnie nie zaobserwowano pogorszenia jakości życia i zwiększonej toksyczności leczenia [9]. Tym samym można stwierdzić, że zastosowanie terapii VEN + OBI pozwala pacjentom na dłuższe życie w stanie remisji i opóźnienie wdrożenia kolejnych, często toksycznych, schematów w kolejnych liniach leczenia. Warto także zaznaczyć, że terapia VEN + OBI jest schematem terapeutycznym bez chemioterapeutyku w swoim składzie (*chemotherapy-free regimen*), a jej istotną zaletą jest także ogólnie zdefiniowany czas trwania, który wynosi 12 cykli po 28 dni. Mając na uwadze powyższe informacje, można stwierdzić, że terapia VEN + OBI stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów w populacji docelowej.

O istotnym znaczeniu klinicznym schematu VEN + OBI świadczy również fakt, że w lutym 2019 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) nadała mu status tzw. terapii przełomowej (*breakthrough therapy*) uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z PBL [10]. 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. Jednocześnie FDA rozpatrywała wniosek o rejestrację VEN + OBI w ramach m.in. pilotażowego programu *Real-Time Oncology Review*, którego jednym z głównych celów jest zapewnienie pacjentom możliwie jak

najszybszego dostępu do bezpiecznych i skutecznych terapii przeciwnowotworowych. W wyniku tego procesu już 15 maja 2019 roku (zaledwie po 3 mies. od złożenia aplikacji) zdecydowano o dopuszczeniu ocenianej interwencji do obrotu [11, 12].

Podsumowując, objęcie refundacją terapii VEN + OBI w populacji docelowej zapewni pacjentom nie tylko dostęp do skutecznej opcji terapeutycznej, charakteryzującej się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, lecz także poszerzy aktualnie dostępne możliwości terapeutyczne, co przyczyni się do poprawy rokowania wśród chorych z populacji docelowej.

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 naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptozy [13].

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

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie $\geq 5,0 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływowej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkiem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową) [14].

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 $5,0 \times 10^9/l$ [14, 15].

2.2. Epidemiologia

Brak jest danych literaturowych odnośnie do współczynników epidemiologicznych dla populacji docelowej. Dostępne dane epidemiologiczne odnośnie do białaczek oraz PBL przedstawiono poniżej.

2.2.1. Dane światowe

Światowe dane epidemiologiczne przedstawiono głównie w oparciu o dane zebrane w ramach projektu GLOBOCAN dla białaczek ogółem (ICD-10: C91–C95) oraz dane SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) dla PBL (C91.1).

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, 16, 17]. 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, 16]. 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 2018, w 5-letnim horyzoncie czasowym na białaczki chorowało ponad 1,17 mln osób na świecie [18]. Współczynnik chorobowości na PBL na świecie, zgodnie z danymi opublikowanymi na portalu ORPHANET, wynosi 1–5/10 000 [19].

Zapadalność

Zgodnie z danymi zebranymi w ramach projektu GLOBOCAN, w 2018 r. na białaczkę zapadło ponad 437 tys. osób na świecie, a standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności wynosił 5,2 / 100 tys. osób [18]. W odniesieniu do PBL, dostępne dane pochodzące z rejestrów oraz badań epidemiologicznych wskazują, że najwyższą zapadalnością na PBL cechują się kraje Europy, Ameryki Północnej oraz Australii, a najniższą – kraje Azji i Pacyfiku [20–33].

Analiza szczegółowych danych z lat 2012–2016, pochodzących z amerykańskiego rejestru SEER, wskazuje jednoznacznie, że PBL to choroba osób starszych. Najczęściej choroba jest rozpoznawana w przedziale wiekowym 65–74 lat (30%) z medianą wieku w momencie diagnozy wynoszącą 70 lat (Wykres 1). Szacowana liczba nowych zachorowań w 2019 r. w USA wynosiła 20 720, a roczny współczynnik zapadalności na podstawie danych z lat 2012–2016 wynosił 4,9 / 100 tys. PBL diagnozuje się niemal dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet – zgodnie z danymi SEER roczny współczynnik zapadalności wśród kobiet wynosi 3,5 / 100 tys., natomiast wśród mężczyzn – 6,8 / 100 tys. [20] Wartości współczynnika zapadalności utrzymywały się na względnie stałym poziomie w latach 1975–1995, natomiast na początku XXI wieku obserwowano ich nieznaczny wzrost (Wykres 2) [34]. Interpretację tego zjawiska utrudniają zmiany w zakresie kryteriów diagnostycznych oraz w sposobie raportowania poszczególnych podtypów białaczek, jakie miały miejsce na przestrzeni ostatnich lat. Są one konsekwencją poprawy diagnostyki, ale również starzenia się społeczeństw.

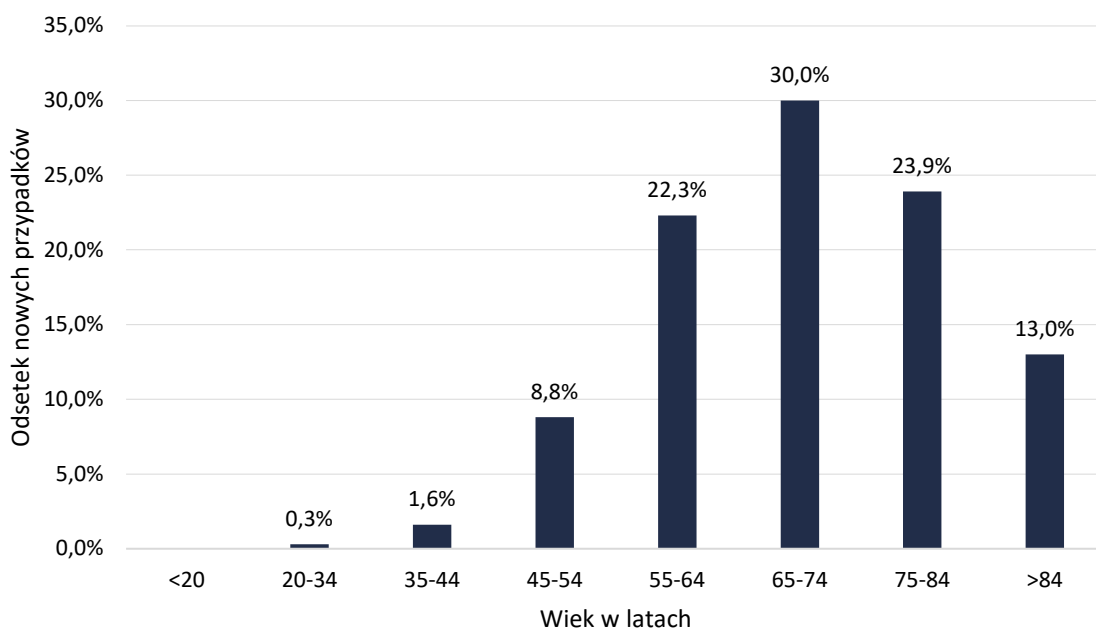
Umieralność

Według danych GLOBOCAN w 2018 roku z powodu białaczek zmarło ponad 309 tys. osób, a współczynnik śmiertelności z powodu białaczek wynosił 3,5 / 100 tys. [18] Estymacje przeprowadzone na podstawie danych z rejestru SEER wskazują, że w 2019 r. w USA spodziewanych było ponad 3,9 tys. zgonów z powodu PBL, natomiast współczynnik śmiertelności z powodu PBL na podstawie danych z lat 2012–2016 wynosi 1,2 / 100 tys. Ryzyko zgonu jest najwyższe w grupie wiekowej 85 lat i więcej, z medianą wieku w momencie zgonu wynoszącą 81 lat [34].

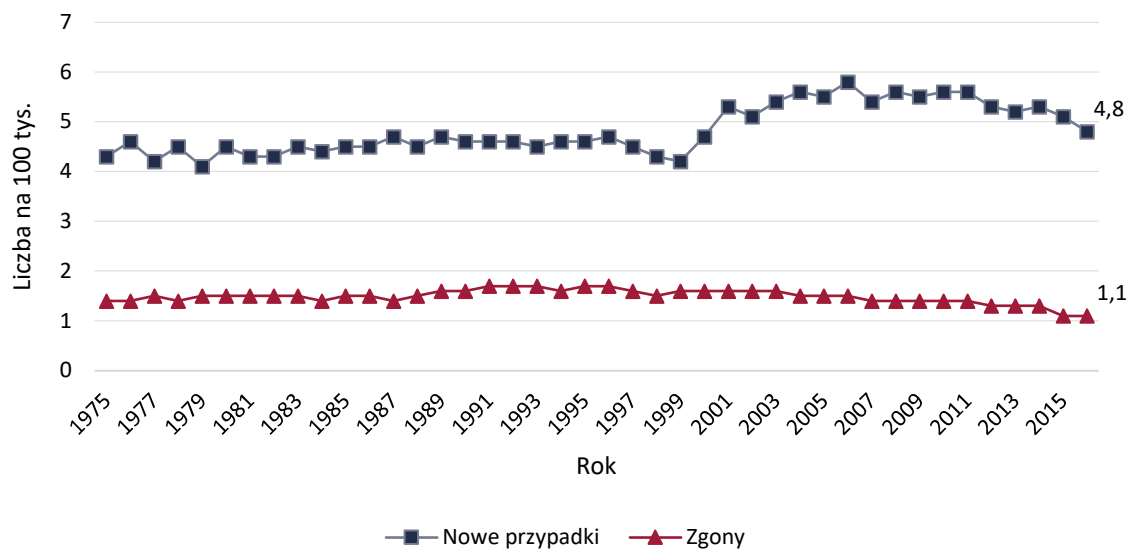
W ciągu ostatnich lat na świecie obserwuje się wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów z rozpoznaniem PBL. Dane z amerykańskiego rejestru SEER wskazują, że w ciągu 3 ostatnich dekad odsetek 5-letnich przeżyć zwiększył się o ponad 19%, tj. z 68,1% w roku 1975 r. – do blisko 87,2% w 2010 roku (Wykres 3) [34]. 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 4). Obserwowany trend wydaje się z jednej strony efektem pojawiania się coraz skuteczniejszych terapii oraz zindywidualizowanego podejścia do leczenia PBL, zwłaszcza u pacjentów obciążonych niekorzystnymi czynnikami ryzyka, takimi jak choroby współistniejące czy zaburzenia cytogenetyczne

(np. z del17p, mutacją TP53). Z drugiej strony, biorąc pod uwagę fakt, 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 [35].

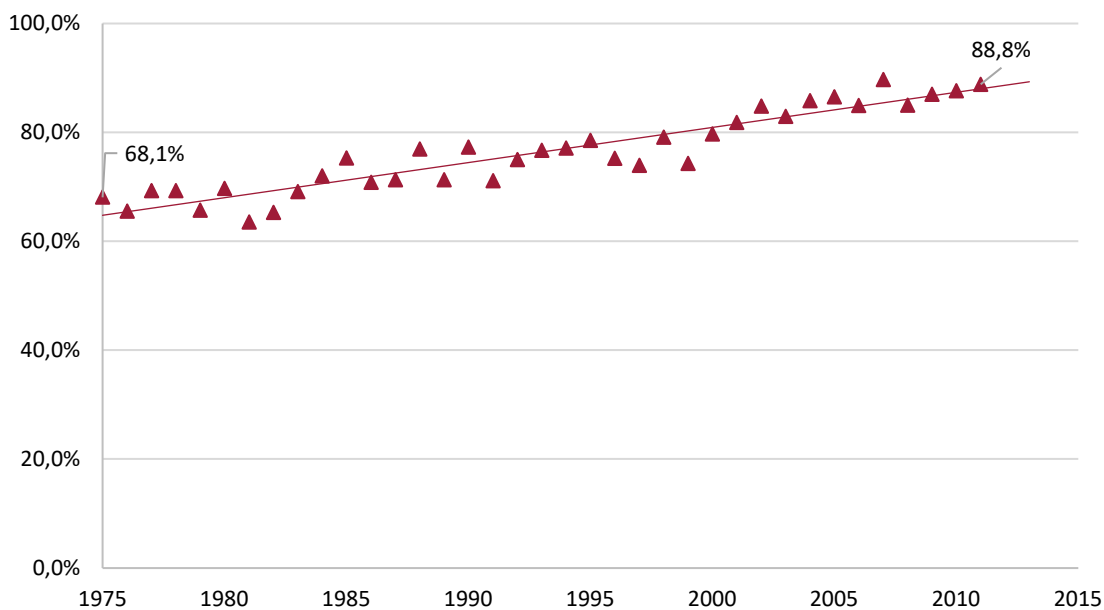
Wykres 1.
Wiek pacjentów w momencie diagnozy PBL na podstawie danych SEER [34]



Wykres 2.
Współczynnik zapadalności i umieralności na 100 tys. na PBL w latach 1975–2015 w USA na podstawie danych z rejestru SEER [34]

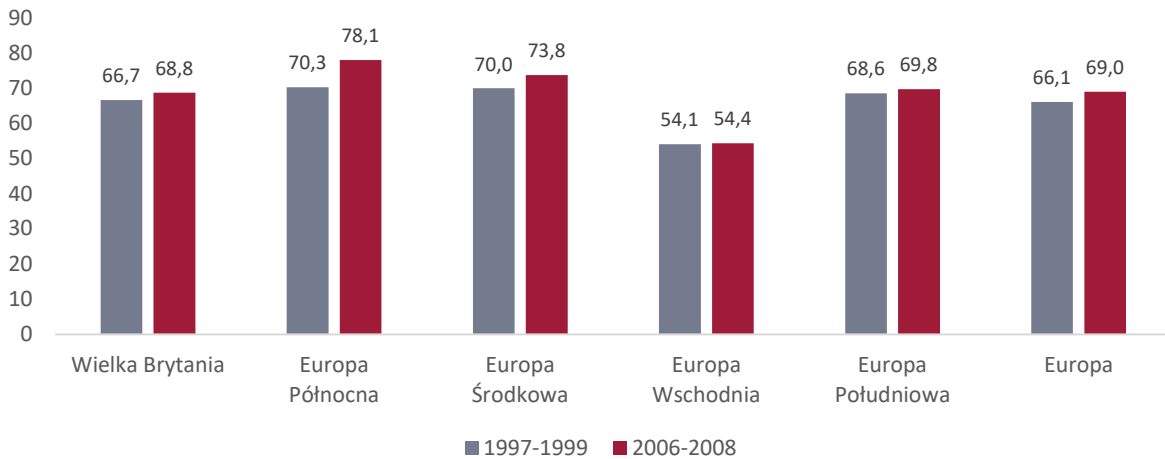


Wykres 3.
Przeżycie 5-letnie u pacjentów z PBL na podstawie danych SEER z lat 1975–2011 [34]



Wykres 4.

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 [35]



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

2.2.2. Dane polskie

Według danych raportowanych przez Polskie Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) współczynnik zachorowalności na PBL wynosi 4,2 / 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, 36].

Najbardziej aktualne dane z 2017 r., zebrane w raportach Krajowego Rejestru Nowotworów przez Centrum Onkologii w Warszawie, obejmują łącznie pacjentów z białaczką limfatyczną ogółem (ICD-10 C91), bez zawężeń do podkodu dla PBL (ICD-10 C91.1) [37]. Według tych danych liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosiła 1 801, z czego 983 przypadki odnotowano u mężczyzn i 818 u kobiet. Standaryzowany współczynnik zapadalności w 2017 r. wynosił 3,8 / 100 tys. u mężczyzn oraz 1,8 / 100 tys. u kobiet (Tabela 1). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), PBL stanowi ok. 70% wszystkich białacek limfatycznych, co daje około 1 271 nowych zachorowań na PBL w 2017 r. [16].

Szacuje się, iż białaczka limfatyczna odpowiada za 1,3% zgonów nowotworowych. Według danych KRN z 2017 r. liczba zgonów z powodu białaczki limfocytowej wynosiła 1 284, z czego 708 zgonów wystąpiło u mężczyzn, a 576 – u kobiet. Oszacowane na tej podstawie standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły 2,1 / 100 tys. u mężczyzn i 1,0 / 100 tys. u kobiet (Tabela 1) [37]. 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 [16, 38, 39]. 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 1) [40].

Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wynika, że liczba osób z PBL, widniejąca 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 2) [41]. Analizę przeżycia przeprowadzono na podstawie danych NFZ obejmujących łącznie 26 641 pacjentów, u których w okresie od 2012 do 2015 (łącznie 4 lata) wykonano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem PBL (głównym lub dodatkowym), niezależnie od zaawansowania choroby oraz linii leczenia. Na podstawie wyznaczonej krzywej można stwierdzić, że odsetek 3-letnich przeżyć wynosił ok. 76%, a zatem był niższy niż wartości 5-letnich przeżyć w USA i Europie Północnej (Wykres 4, Wykres 5) [41].

Tabela 1.
Dane epidemiologiczne zebrane w ramach KRN dla białaczki limfatycznej (C91) [37, 40]

Płeć	Zapadalność (2017 r.)		Zgony (2017 r.)		5-letnie przeżycie	
	Liczba	Wsp. standaryzowany	Liczba	Wsp. standaryzowany	2000–2002	2003–2005
Mężczyźni	983	3,8 / 100 tys.	708	2,1 / 100 tys.	43,9%	50,5%
Kobiety	818	1,8 / 100 tys.	576	1,0 / 100 tys.	49,1%	54,4%
Ogółem	1 801	-	1 284	-	-	-

Tabela 2.
Liczba pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce – dane NFZ [41]

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 5.

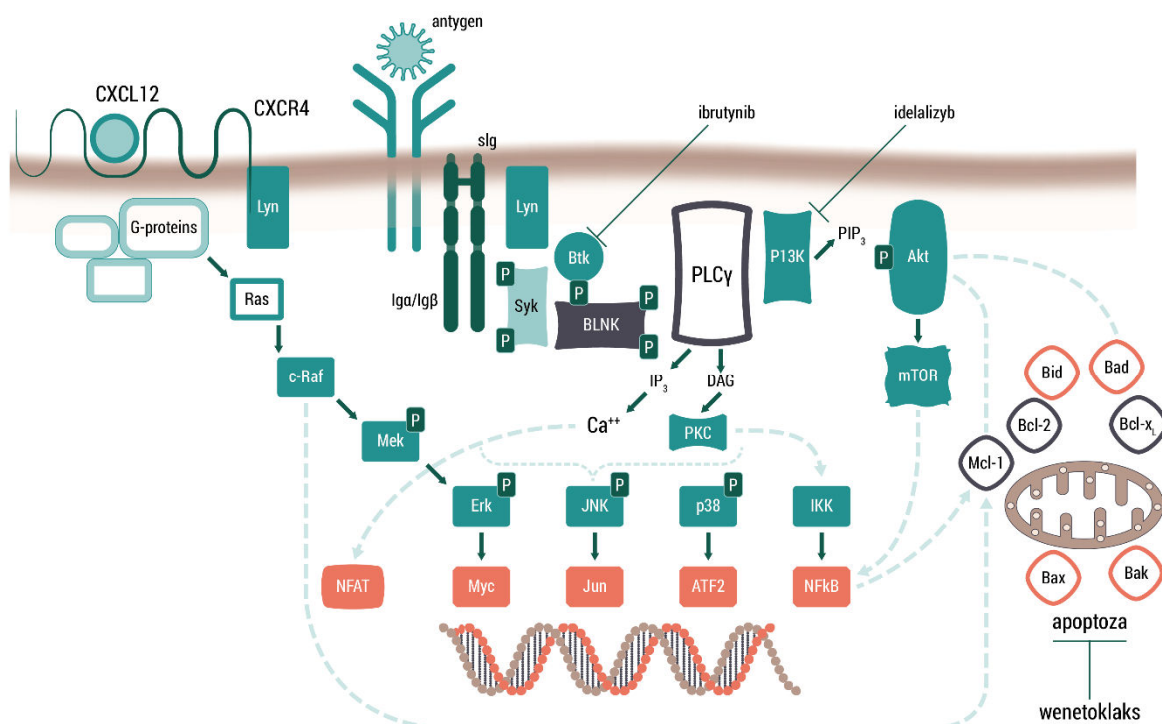
Krzywa przeżycia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce na podstawie danych NFZ z lat 2012–2015 [41]



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 [43, 44]. 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 [43].

Rysunek 1.
Ścieżki sygnałowe w PBL oraz miejsce oddziaływania nowych cząsteczek – wenetoklaksu, ibrutynibu i idelalazybu (na podstawie publikacji Hallek 2015 [44])



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 częstości 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 2012–2016 wynosiła odpowiednio 7,3 / 100 tys. wśród mężczyzn i 3,8 / 100 tys. wśród kobiet [34].

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 nieziarnicze, 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 [45, 46]. 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 [47, 48].

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) [46, 49–54].

Nie stwierdzono zależności pomiędzy zapadalnością na PBL a paleniem papierosów, dietą, spożyciem alkoholu czy poziomem wykształcenia [55, 56].

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 3) [14, 44, 45, 57].

Tabela 3.
Badania wykonywane w procesie diagnostycznym przewlekłej białaczki limfocytowej [14, 44, 45, 57]

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 [45]
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 do normalnych limfocytów 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
Inne badania laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspresja antygenów ZAP-70 i CD38 na powierzchni limfocytów • Stężenie markerów sCD3, kinazy tymidynowej, $\beta 2$-mikroglobuliny

Badanie	Wynik badania
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) [45].

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 [45]. Szczególne znaczenie w diagnostyce różnicowej odgrywa immunofenotypizacja, która umożliwi wykluczenie innych chorób limfoproliferacyjnych, takich jak MCL, SMZL oraz B-PLL [14]. W tabeli poniżej przedstawiono immunofenotyp wybranych chorób limfoproliferacyjnych (Tabela 4).

Tabela 4.
Immunofenotyp limfocytów B w chorobach limfoproliferacyjnych [45]

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 przeciwciała; *bright* – wysoka ekspresja markera lub przeciwciała

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 zróżnicowany. 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, 45].

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, 45].

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 chorobami współtowarzyszącymi [2]. Jednocześnie większość dostępnych i stosowanych w leczeniu PBL chemioimmunoterapii zwiększa podatność na infekcje, spośród których 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) [45].

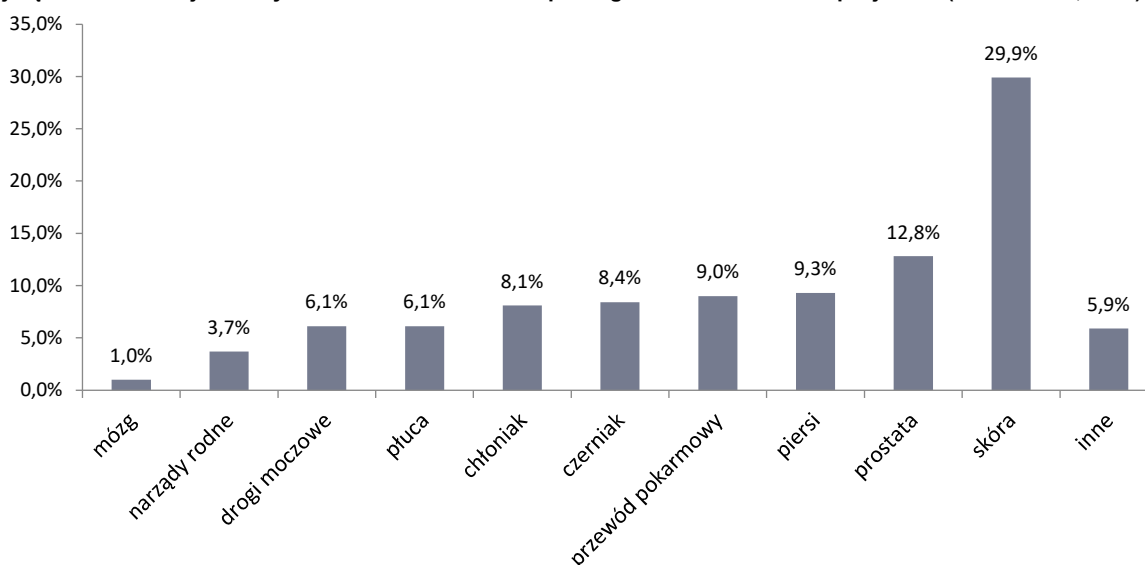
Dodatkowo, u ok. 10–20% pacjentów z PBL w ciągu całego przebiegu choroby może dojść do rozwoju cytopenii o podłożu autoimmunologicznym, w tym głównie autoimmunologicznej anemii hemolitycznej oraz rzadziej występujących: immunologicznej trombocytopenii, wybiórczej aplazji czerwonych krwinek i autoimmunologicznej neutropenii [2, 58].

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, 59]. 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 [60].

Wykres 6.

Najczęstsze lokalizacje wtórnych nowotworów w trakcie późnego stadium PBL u 551 pacjentów (Tsimberdou, 2009) [60]



2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Z uwagi na heterogenny przebieg choroby, rokowanie w PBL uzależnione jest od różnych czynników, które zwyczajowo dzieli się na trzy główne kategorie: związane z pacjentem, związane z chorobą oraz związane z leczeniem (Tabela 5). Najważniejszymi czynnikami determinującymi rodzaj stosowanego leczenia są: wiek pacjenta, stan ogólny, obecność chorób współtowarzyszących, zaburzenia cytogenetyczne oraz skuteczność wcześniejszego leczenia. Należy również zaznaczyć, że ciągle są prowadzone nowe badania mające na celu identyfikację nowych czynników prognostycznych. Przykładem takiego czynnika prognostycznego wprowadzonego w ostatnich latach do pomiaru skuteczności leczenia w zakresie PBL jest ocena obecności choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). W niniejszym opracowaniu szczególną uwagę zwrócono na rokowanie zależne od obecności chorób współtowarzyszących oraz obecności choroby resztkowej.

Tabela 5.
Zestawienie czynników prognostycznych w przebiegu PBL [61]

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

2.6.1. Rokowanie zależne od chorób współtowarzyszących

Większość pacjentów w chwili rozpoznania PBL stanowią osoby powyżej 65. roku życia (mediana wieku w momencie rozpoznania – 70 lat) [34]. 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 [4].

W 2013 roku Satram-Hoang i wsp. przeprowadzili analizę danych z rejestru SEER, wskazując że w grupie 8 343 pacjentów z PBL w wieku >66 lat ponad 88% doświadczało co najmniej jednej dysfunkcji narządowej lub układowej opisanej skalą CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*), a u 42% stwierdzono istotne dolegliwości opisane skalą NCI-CS (*National Cancer Institute Comorbidity Score*) (Wykres 7). Co istotne, spośród pacjentów najbardziej obciążonych dodatkowymi dolegliwościami, a więc CIRS-SYS ≥ 4 i NCI-CS ≥ 3 , odpowiednio 39% i 43% stanowili pacjenci w wieku > 80 lat. Wśród najczęściej występujących schorzeń towarzyszących wymieniono: choroby układu krążenia i choroby kardiologiczne (nadciśnienie, hiperlipidemię, migotanie przedsionków, chorobę wieńcową), choroby endokrynologiczne i/lub metaboliczne (cukrzycę, niedoczynność tarczycy), choroby układu moczowopłciowego (ostre zatrzymanie moczu, rozrost stercza, zakażenia układu moczowego), układu mięśniowo-szkieletowego (zapalenie kości i stawów) oraz choroby oddechowe, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc [62].

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

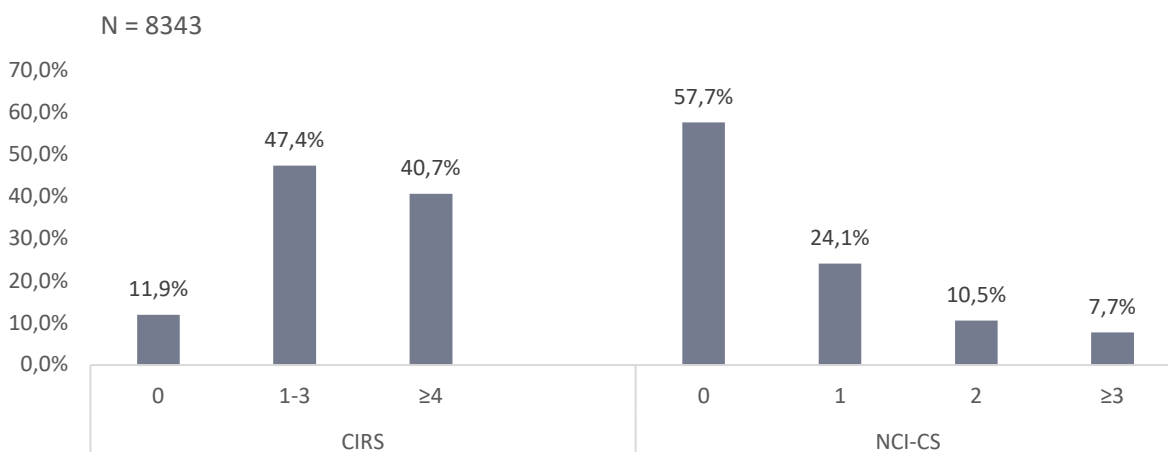
Wyniki badania Gordon 2018 wskazują, że również u pacjentów z PBL otrzymujących w I linii leczenia ibrutinib przeżycie całkowite i przeżycie wolne od zdarzeń uzależnione jest od stopnia obciążenia chorobami współtowarzyszącymi. W podgrupie chorych bardziej obciążonej (CIRS ≥ 7) 2-letnie

przeżycie całkowite oszacowano na 57%, podczas gdy w podgrupie mniej obciążonej (CIRS <7) wynosiło 100% (Wykres 10). Gorszym przeżyciem cechowali się również uprzednio nieleczeni pacjenci z ciężką niewydolnością jakiegokolwiek narządu (CIRS-3+) w porównaniu do pacjentów bez ciężkiej niewydolności narządowej (12-mies. przeżycie całkowite: 75% vs 100%, $p = 0,03$) (Wykres 11) [63].

Należy zauważyć, iż 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 [64]. Leki te wraz ze stosowanymi lekami przeciwbiałaczkowymi, mogą nie tylko wchodzić w interakcje, obniżając nawzajem swoją skuteczność i zwiększając ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ale także wymuszać zastosowanie mniej skutecznych opcji terapeutycznych (zmniejszenie dawki lub zmiana na inny lek).

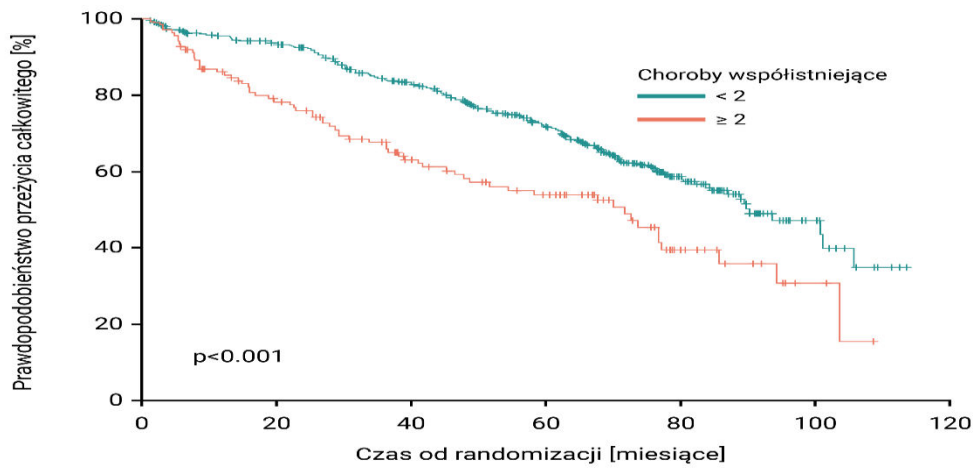
Wykres 7.

Częstość występowania chorób współtowarzyszących w populacji z PBL wg CIRS i NCI-CS na podstawie badania Satram-Hoang 2013 [62]

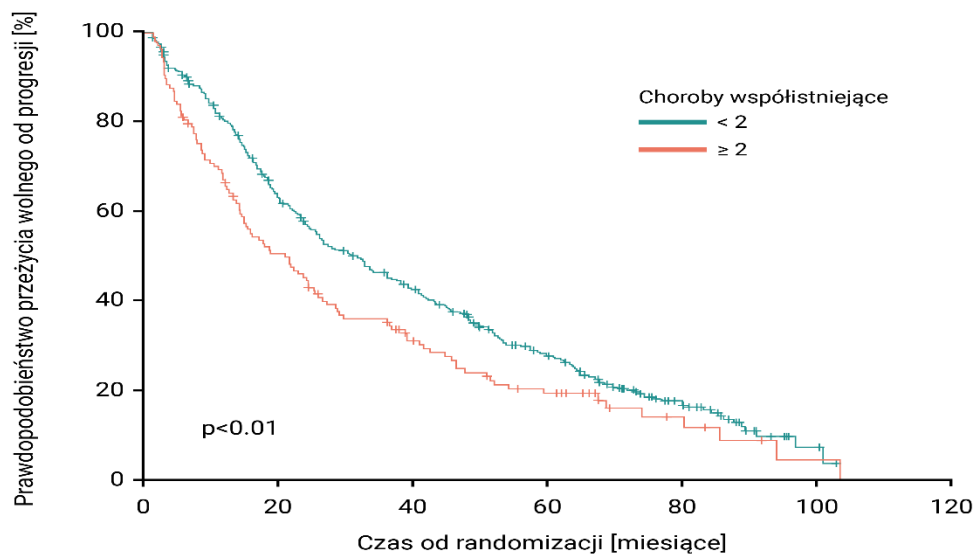


CIRS: liczba dysfunkcyjnych organów/układów wg skali CIRS; NCI: liczba chorób współtowarzyszących

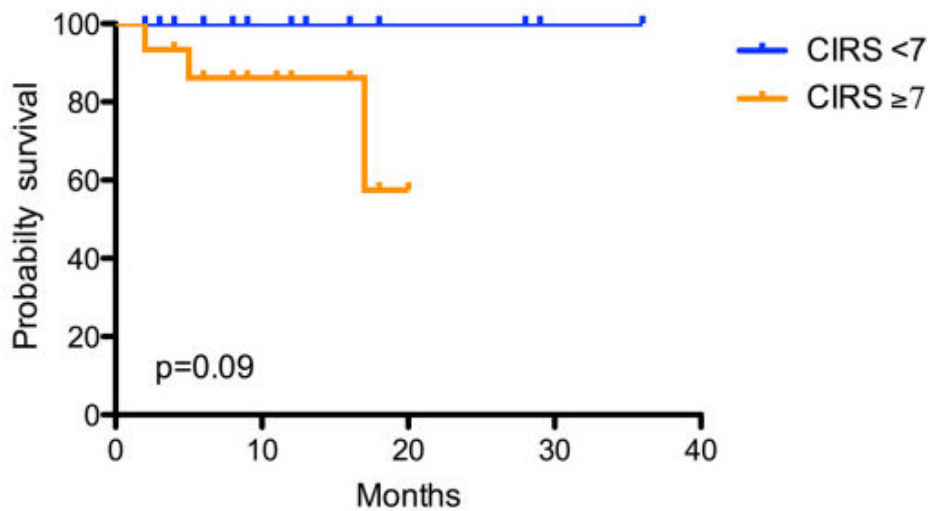
Wykres 8.
Przeżycie całkowite pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badań CLL4 i CLL5 [4]



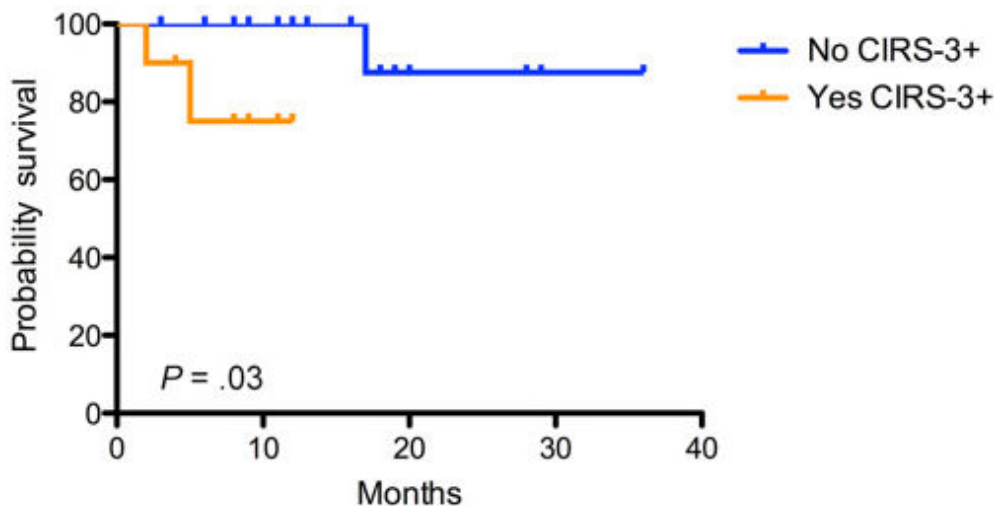
Wykres 9.
Przeżycie wolne od progresji dla pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badania CLL4 i CLL5 [4]



Wykres 10.
Przeżycie całkowite pacjentów z PBL uprzednio nieleczonych w zależności od obecności chorób współtowarzyszących na podstawie badania Gordon 2018 [63]



Wykres 11.
Przeżycie całkowite pacjentów z PBL uprzednio nieleczonych w zależności od obecności ciężkiej niewydolności jakiegokolwiek narządu (CIRS-3+) na podstawie badania Gordon 2018 [63]



2.6.2. Rokowanie zależne od negatywizacji choroby resztkowej

Istotnymi wskaźnikami prognostycznymi dla dalszego rokowania pacjentów są parametry molekularne, ze szczególnym uwzględnieniem obecności minimalnej choroby resztkowej (MRD), którą ocenia się u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. Minimalna choroba resztkowa wg iwCLL 2018 definiowana jest jako obecność przetrwałych, zmienionych nowotworowo komórek w ilościach niewystarczających do wywołania objawów klinicznych, ale będących przyczyną wznowy choroby.

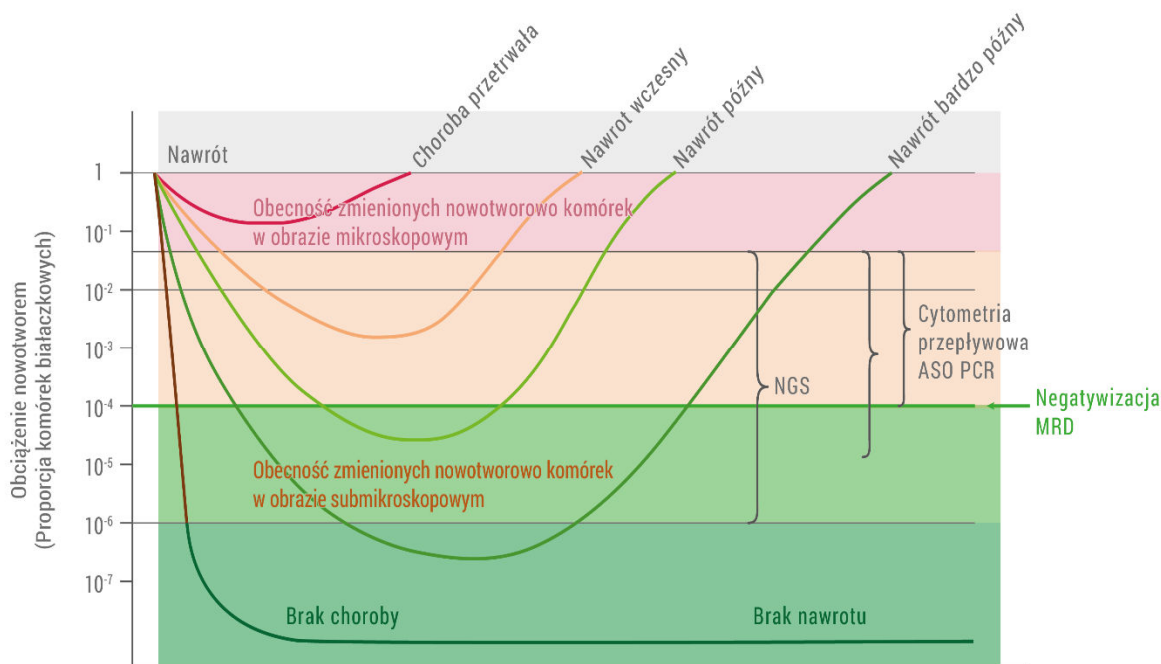
Ujemny wynik na obecność minimalnej choroby resztkowej, oznaczany jako MRD(-), to obecność <1 komórki nowotworowej na 10 tys. leukocytów ($<10^{-4}$) (Wykres 12). Autorzy **aktualnych wytycznych iwCLL 2018, NCCN 2019 oraz agencja EMA potwierdzają znaczenie negatywizacji MRD jako ważnego czynnika prognostycznego oraz niezależnego wyznacznika skuteczności leczenia** [65–67]. Co istotne, najnowsze badania (Del Giudice 2019) wskazują, że negatywizacja MRD jest szczególnie ważnym parametrem oceny skuteczności leczenia, zwłaszcza wtedy, gdy w badaniu nie zostały osiągnięte klinicznie istotne punkty końcowe, np. OS [68]. Powyższe stanowisko uzasadniają wyniki licznych badań zarówno obserwacyjnych, jak i eksperymentalnych, w których wykazano, że negatywizacja MRD koreluje z poprawą rokowania w odniesieniu do przeżycia bez progresji (PFS), jak i przeżycia całkowitego (OS), a zależność tę obserwowano zarówno w jedno-, jak i wieloczynnikowych analizach (Tabela 6).

Dane pochodzące z retrospektywnego badania Kwok 2016 potwierdzają zależność pomiędzy negatywizacją MRD a wzrostem odsetka pacjentów przeżywających 10 lat, w tym także bez progresji choroby ($p < 0,001$). Warto jednak zwrócić uwagę, że zależność ta była szczególnie widoczna w I linii leczenia, dla której w grupie MRD(-) w porównaniu do grupy MRD(+) wyższe było 10-letnie PFS (65% vs 10%), jak również 10-letnie OS (70% vs 30%), podczas gdy w grupie pacjentów wcześniej leczonych 10-letnie PFS w grupie MRD(-) wynosiło 30%, a w grupie MRD(+) – 0%, natomiast 10-letnie OS wynosiło 47% i 11% odpowiednio (Wykres 16). Wyniki pochodzące z badań MADCC i Strati 2014 wskazują, że negatywizacja MRD, silniej aniżeli uzyskanie odpowiedzi całkowitej, (CR) koreluje z PFS i OS (Wykres 14, Wykres 15). Pacjenci, którzy uzyskali częściową odpowiedź (PR) z MRD(-) odnosili zbliżone do pacjentów z CR i MRD(-) oraz CR i MRD(+) korzyści kliniczne w zakresie PFS i OS. Zależność pomiędzy negatywizacją MRD a poprawą rokowania w zakresie PFS i OS obserwowano zarówno w grupie chorych z PBL i dobrym stanem ogólnym (populacja FIT), ale również u grupy chorych z PBL i jednoczesną obecnością chorób towarzyszących (populacja UNFIT) (Wykres 17, Wykres 18), a korelacja ta była niezależna od niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak obecność del17p/mTP53 czy brak mutacji w zakresie IGHV [6, 69].

Podsumowując, zebrane dowody naukowe jednoznacznie wskazują na istnienie związku pomiędzy negatywizacją MRD a poprawą wyników w odniesieniu do PFS i OS. W związku z powyższym, od kilku lat ocena MRD stanowi integralny i zalecany (przez agencje regulatorowe oraz organizacje i towarzystwa zajmujące się tematem PBL) parametr oceny odpowiedzi na leczenie w tej grupie chorych.

Wykres 12.

Model obrazujący zmiany obciążenia nowotworem w odpowiedzi na terapię na podstawie pracy Buckley 2013 [70] oraz stanowiska ERIC [71]



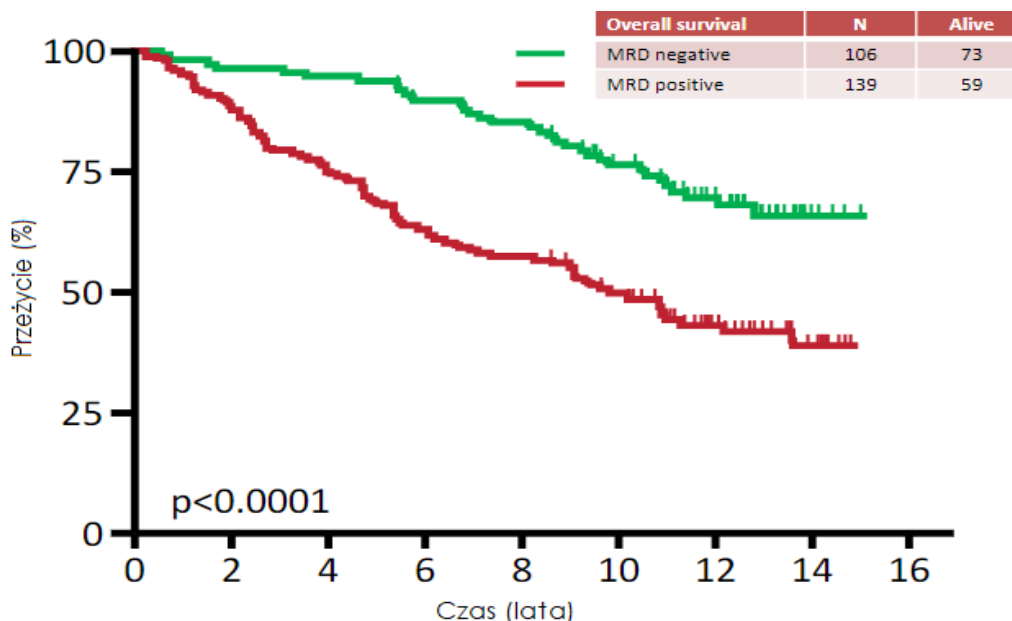
Cytometria przepływową, ASO-PCR, NGS (*Next-generation sequencing*) – metody służące do oceny obecności choroby resztkowej.

Tabela 6.

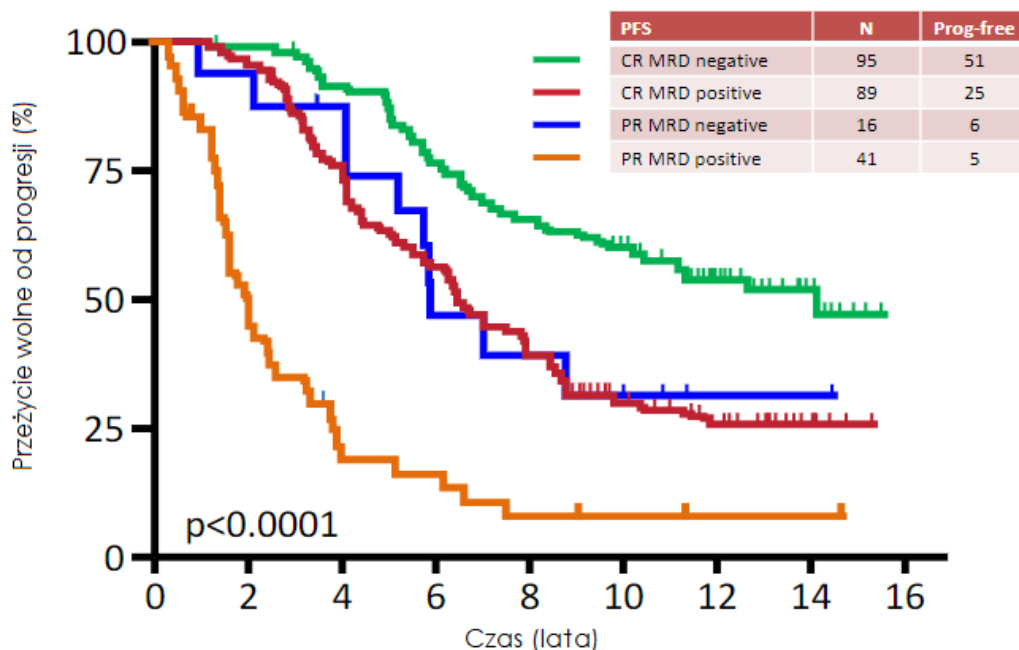
Badania przedstawiające zależność pomiędzy negatywizacją MRD a PFS i OS w I linii leczenia PBL

Badanie	Metodyka	N	Terapia	Wnioski
CLL-8 [72]	badanie RCT fazy III	493 (FIT)	FCR/FC	Status MRD(-) był związany z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS ($p < 0,0001$) oraz OS ($p = 0,006$)
Strati 2014 [73]	badanie prospektywne	237 (FIT)	FCR	Status MRD(-) był związany z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS ($p < 0,001$) oraz OS ($p < 0,0001$)
MDACC [71, 74]	badanie fazy II	300 (FIT)	FCR	Status MRD(-) był związany z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS ($p < 0,0001$) oraz OS ($p < 0,0001$)
Kwok 2016 [75]	badanie retrospektywne	I linia: 57 ≥II linia: 76	różne	<u>I linia:</u> Status MRD(-) był związany z poprawą 10-letniego PFS (65% vs 10%, $p < 0,001$) oraz 10-letniego OS (70% vs 30%, $p < 0,001$). <u>Kolejne linie leczenia:</u> Status MRD(-) był związany z poprawą 10-letniego PFS (30% vs 0%, $p < 0,001$) oraz 10-letniego OS (47% vs 11%, $p < 0,001$).
CLL-11 [6, 69]	badanie RCT fazy III	474 (UNFIT)	CLB+OBI RTX+OBI	Status MRD(-) w krwi obwodowej był związany z wydłużeniem mediany PFS ($p < 0,001$) oraz mediany OS ($p < 0,001$)

Wykres 13.
 Krzywa OS w zależności od statusu MRD i rodzaju odpowiedzi na leczenie wśród chorych z PBL, uprzednio nieleczonych, bez obecności chorób współtowarzyszących (MDACC study) [71, 74]

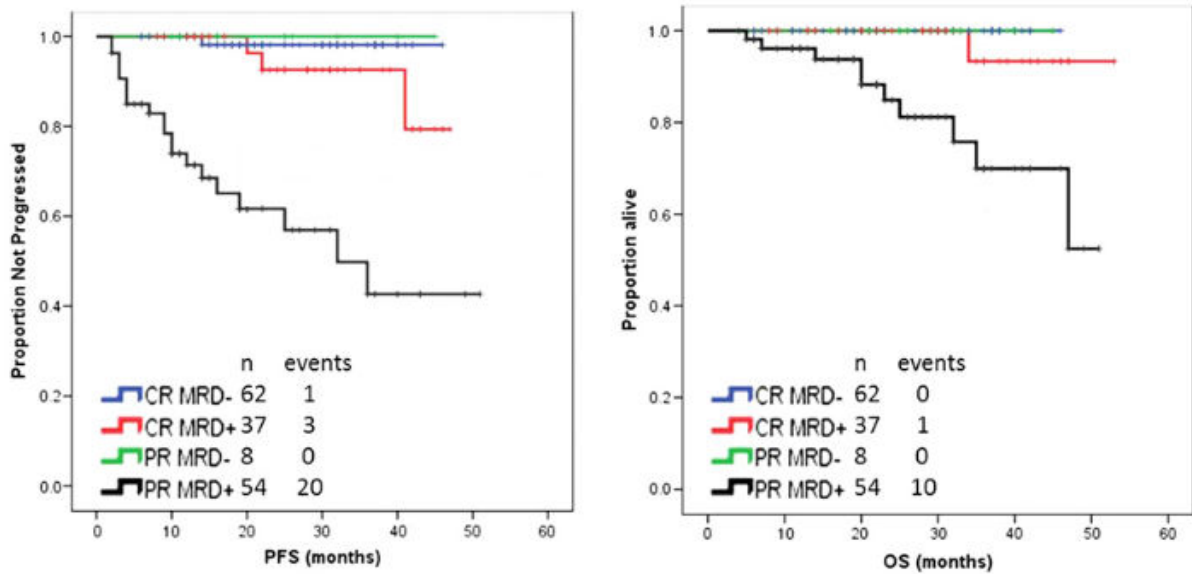


Wykres 14.
 Krzywa PFS w zależności od statusu MRD i rodzaju odpowiedzi na leczenie wśród chorych z PBL, uprzednio nieleczonych, bez obecności chorób współtowarzyszących (MDACC study) [71, 74]



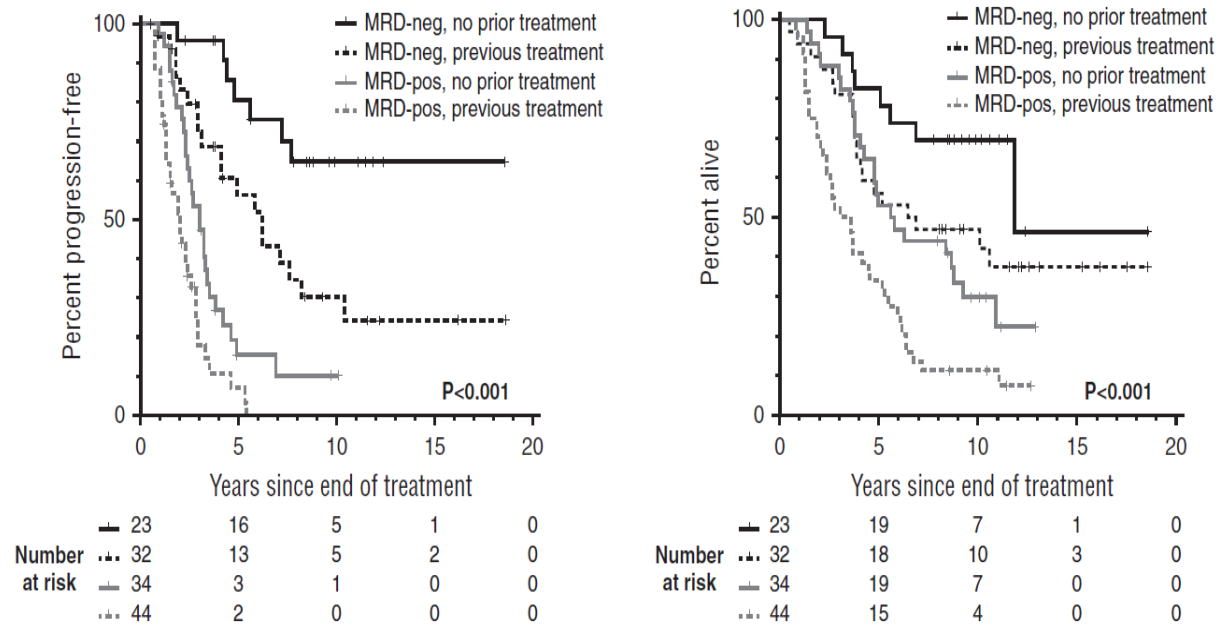
Wykres 15.

Krzywa PFS i OS w zależności od statusu MRD i rodzaju odpowiedzi na leczenie wśród chorych z PBL uprzednio nieleczonych, bez obecności chorób współtowarzyszących, na podstawie badania Strati 2014 [73]



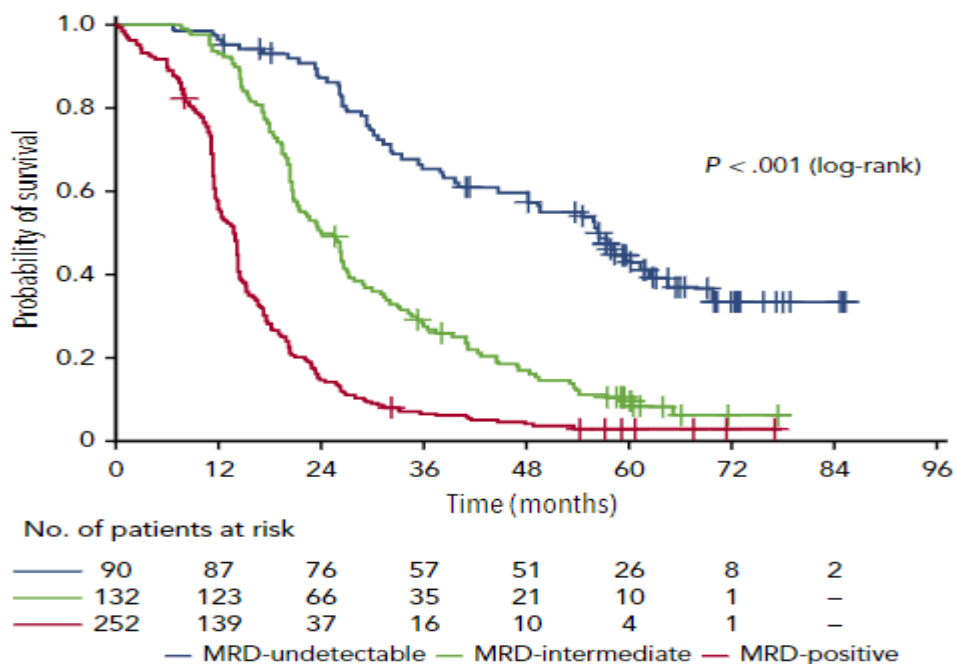
Wykres 16.

Krzywa PFS i OS w zależności od statusu MRD oraz linii leczenia – na podstawie Kwok 2016 [75]



Wykres 17.

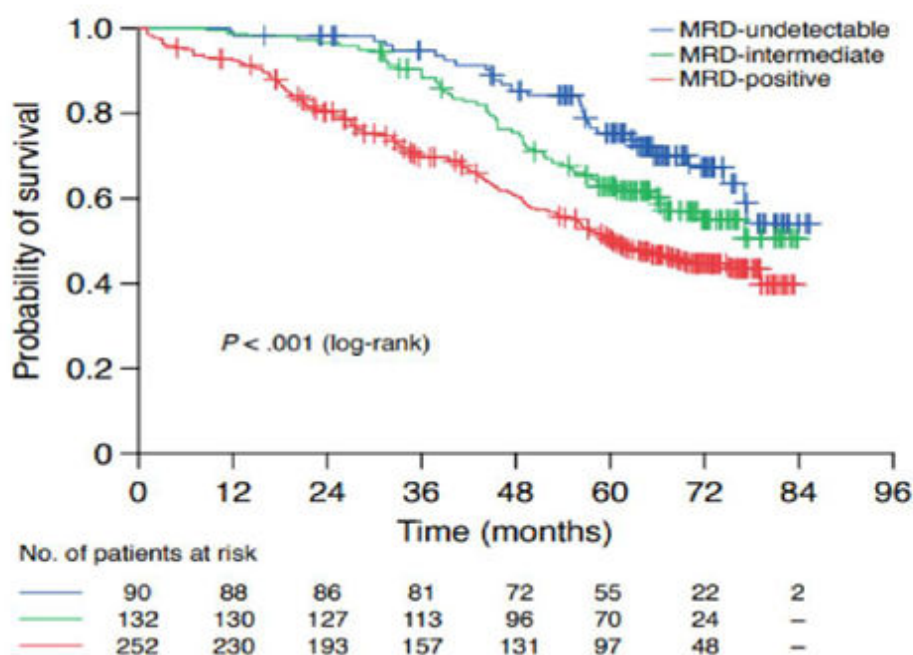
Krzywa PFS w zależności od statusu MRD w populacji z obecnością chorób współtowarzyszących – na podstawie badania CLL-11 [6, 69]



MRD-positive (MRD wykrywalny ($\geq 1\%$ lub $\geq 10^{-2}$ [≥ 100 komórek nowotworowych na 10 000 leukocytów]); *MR-intermediate* (MRD częściowo wykrywalny ($< 1\%$ i $\geq 0.01\%$ lub $< 10^{-2}$ i $\geq 10^{-4}$ [1-99 komórek nowotworowych na 10 000 leukocytów])); *MRD-undetectable* (MRD niewykrywalny ($< 0.01\%$ lub $< 10^{-4}$ [< 1 komórka nowotworowa na 10 000 leukocytów])).

Wykres 18.

Krzywa OS w zależności od statusu MRD w populacji z obecnością chorób współtowarzyszących – na podstawie badania CLL-11 [6, 69]



MRD-positive (MRD wykrywalny ($\geq 1\%$ lub $\geq 10^{-2}$ [≥ 100 komórek nowotworowych na 10 000 leukocytów]); *MR-intermediate* (MRD częściowo wykrywalny ($< 1\%$ i $\geq 0.01\%$ lub $< 10^{-2}$ i $\geq 10^{-4}$ [1-99 komórek nowotworowych na 10 000 leukocytów])); *MRD-undetectable* (MRD niewykrywalny ($< 0.01\%$ lub $< 10^{-4}$ [< 1 komórka nowotworowa na 10 000 leukocytów])).

2.7. Ocena stopnia zaawansowania choroby

Do oceny stopnia zaawansowania choroby powszechnie używane są dwie skale: skala wg Raia oraz skala wg Bineta, oparte o badania morfologiczne krwi oraz badania fizykalne. Oryginalna skala Raia, 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 Bineta przydział do grup uzależniony jest od liczby regionów zajętych naciekami limfocytarnymi (głowa i szyja, pacha, pachwina, śledziona, wątroba) (Tabela 7). Ocena stopnia zaawansowania stanowi najważniejsze kryterium decydujące o rozpoczęciu leczenia (Tabela 8). Pacjenci z PBL w stadium zaawansowania opisywanym przez kategorię A skali Bineta oraz pacjenci z tzw. grupy niskiego ryzyka – Rai 0, charakteryzują się najdłuższym czasem przeżycia, wynoszącym co najmniej 10 lat (Wykres 19) [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 $\beta 2$ -mikroglobuliny), a także płeć, wiek i ogólny stan zdrowia wg skali ECOG (Tabela 9) [76]. Oszacowane wg tej skali 5-letnie przeżycie wynosi 95% w grupie niskiego ryzyka, oraz 19% w grupie bardzo wysokiego ryzyka (Wykres 20) [76].

Tabela 7.
Skale oceny stopnia zaawansowania PBL [2, 77]

Stopień zaawansowania	Charakterystyka	Odsetek chorych w momencie diagnozy
Skala wg Raia		
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 Raia		
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 8.
Sposób postępowania z pacjentem w zależności od stadium zaawansowania PBL [14]

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 19.
Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z PBL w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg skali Raia i Biniet'a

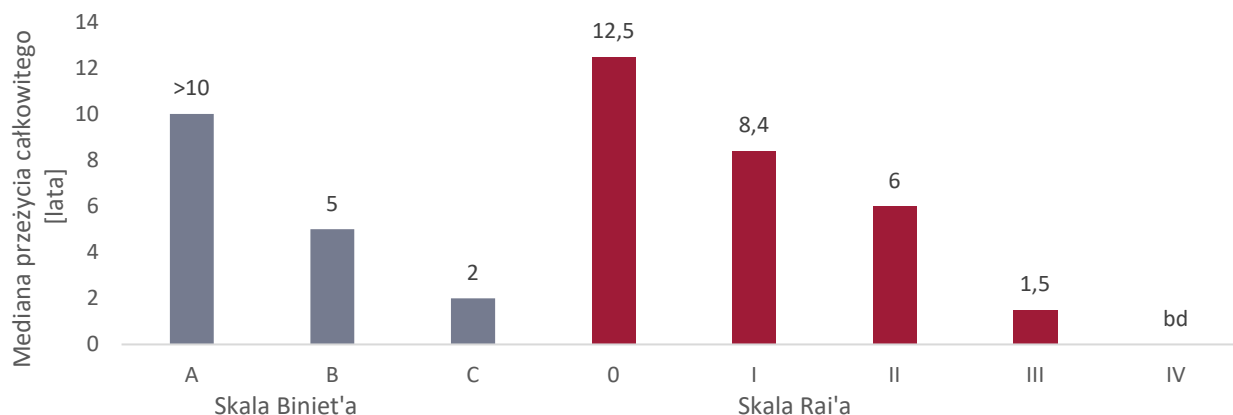
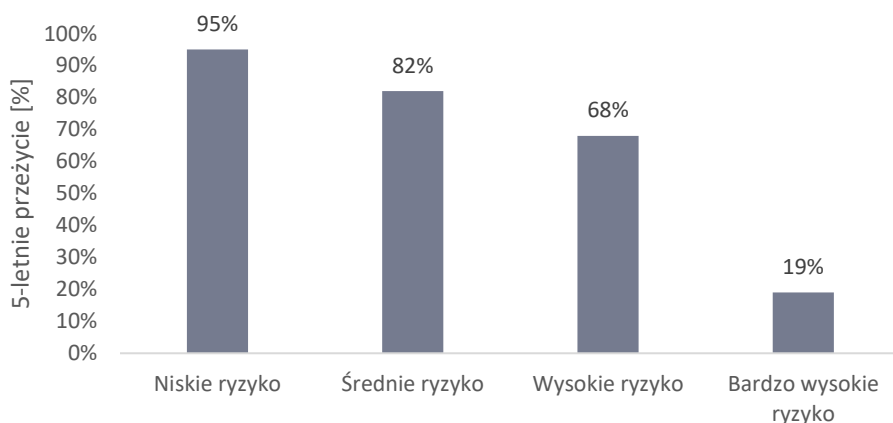


Tabela 9.
Skala oceny stopnia zaawansowania PBL wg GCLLSG [76]

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

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

Wykres 20.
Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL wg skali GCLLSG [76]



2.8. Leczenie

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

- leczenie farmakologiczne:
 - terapia celowana,
 - immunoterapia,
 - chemioterapia / chemoimmunoterapia,
- 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, zwłaszcza bez obecności chorób współtowarzyszących (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 10).

Tabela 10.
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

Grupa leków	Preparaty
Inhibitor BCL-2	wenetoklaks

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

Chemioterapia / Chemoimmunoterapia

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 łączy właściwości analogów puryn i leków alkilujących [78]. W leczeniu PBL szczególną rolę odgrywa podawanie chemioterapii w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi, tzw. chemoimmunoterapia. Wyniki badań klinicznych wskazują na istotny efekt kliniczny połączenia związków chemicznych z przeciwciałami monoklonalnymi – powszechnie stosowanym jest schemat FCR, który uważany jest za złoty standard I linii leczenia młodszych pacjentów z PBL w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współtowarzyszących [78].

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 są przeciwciała monoklonalne, skierowane przeciwko antygenom nowotworu. Ze względu na antygen, który rozpoznają przeciwciała, wyróżnia się przeciwciała:

- *anty CD-20* – czyli przeciwciała monoklonalne rozpoznające białko powierzchniowe CD-20; do tej grupy należą: rytuksymab, obinutuzumab i ofatumumab [78].
- *anty 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 z 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 [78, 79].

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 (Rysunek 1). Obecnie w leczeniu PBL zarejestrowane są dwie cząsteczki będące inhibitorami BCR: idelalizyb, stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem oraz ibrutynib – stosowany w monoterapii lub terapii skojarzonej z bendamustyną, rytuksymabem lub obinutuzumabem. Oba leki cechują się potwierdzoną skutecznością kliniczną w leczeniu PBL, w tym także w leczeniu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, a więc pacjentów z del17p i/lub mTP53 [78, 80, 81]. Obecnie jedynym zarejestrowanym inhibitorem BCL-2 jest wenetoklaks [9]. 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 możliwość stosowania wenetoklaksu w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii [9], a od marca 2020 roku również w terapii skojarzonej z obinutuzumabem w I linii leczenia PBL. Istotną zaletą wenetoklaksu w terapii skojarzonej z rytuksymabem czy obinutuzumabem, w przeciwieństwie do terapii inhibitorami BCR, jest odgórnie zdefiniowany czas trwania leczenia, co oznacza że pacjenci, u których wystąpiła remisja choroby, mogą żyć bez konieczności stosowania terapii przeciwbiałaczkowych.

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 [82].

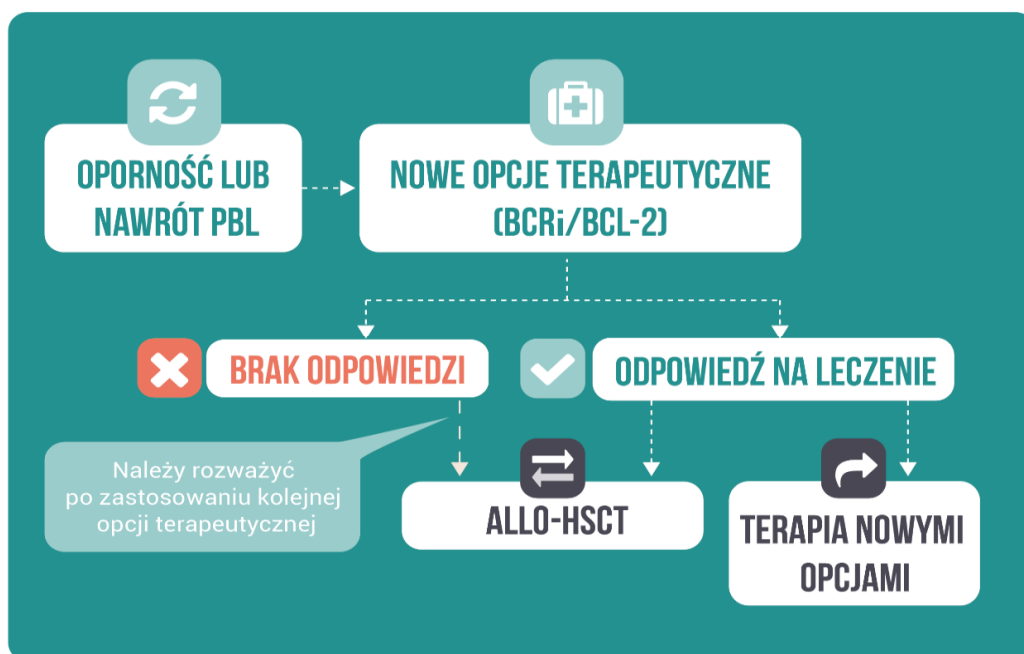
Przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT)

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 [83, 84]. Źródłem komórek macierzystych najczęściej jest krew obwodowa lub szpik kostny, rzadziej krew pępowinowa [83, 84]. 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 [77, 83, 85, 86]. 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 [87]. Za górną granicę wieku dla allo-HSCT przyjmuje się 55 lat, a dla RIC allo-HSCT – 70 lat [2, 83, 84, 88, 89]. Uwzględnienie stosunku korzyści do ryzyka oraz dostępności innych skutecznych opcji terapeutycznych spowodowało, że 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 [77, 85]. W przypadku uzyskania remisji w trakcie leczenia inhibitorami BCR lub BCL-2 postępowaniem alternatywnym do allo-HSCT jest kontynuacja leczenia (Rysunek 2).

Rysunek 2.

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),
- TTNT (*time to next treatment*) – czas do odpowiedzi na leczenie (czas od randomizacji do wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego),
- 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 [14].

Szczegółowe kryteria uzyskania poszczególnych typów odpowiedzi na leczenie podano w tabeli w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

W głównym badaniu klinicznym dla terapii VEN + OBI (CLL-14) I-rzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji w ocenie badaczy. [14]. Zgodnie ze stanowiskiem EMA odnośnie do prowadzenia badań klinicznych w obszarze onkologii jest to akceptowalny I-rzędowy punkt końcowy [90]. Podobne stanowisko prezentuje również organizacja iwCLL, która wskazuje PFS jako właściwy główny punkt końcowy dla badań przeprowadzanych w populacji chorych z obecnością chorób współtowarzyszących (populacja UNFIT), natomiast ocenę OS i MRD(-) rezerwuje dla badań przeprowadzanych w populacji bez innych obciążeń (populacja FIT) [91]. Warto również nadmienić, że dla wspomnianego I-rzędowego punktu końcowego w badaniu CLL-14 przeprowadzono szereg analiz wrażliwości, a w ramach analizy II-rzędowych punktów końcowych oceniano także przeżycie wolne od progresji, które podlegało ocenie przez zaślepiiony niezależny komitet, co gwarantuje wysoką wiarygodność uzyskanych w tym obszarze wyników.

Dodatkowo, w badaniu CLL-14, 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 i iwCLL odnośnie do projektowania badań klinicznych w zakresie terapii PBL, parametr ten stanowi zalecany miernik skuteczności terapii. Oznaczanie 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; obie są standaryzowane i uznawane przez EMA za właściwe [66]. Warto także zaznaczyć, że w badaniu CLL-14 obecność MRD była oceniana przez centralne laboratorium, dzięki czemu ryzyko błędu detekcji zostało wyeliminowane. Szczegóły odnośnie do rokowania w PBL zależnego od negatywizacji MRD opisano w Rozdz. 2.6.2.

Wśród związanych z bezpieczeństwem punktów końcowych wyróżnia się:

- AE (*adverse event*) – zdarzenie 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, ujednoczonych nazw zdarzeń niepożądanych [92, 93]. Najnowsza wersja kryteriów CTCAE – v. 4.0 została opracowana w 2010 r. i została użyta w głównym badaniu (CLL-14).

3. Analiza wytycznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się opracowaniem wytycznych praktyki klinicznej w zakresie onkologii i hematoonkologii zidentyfikowano łącznie 6 dokumentów opublikowanych w latach 2014–2019 (Tabela 11). We wszystkich odnalezionych wytycznych zawarto zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL, wyjątek pod tym względem stanowią wytyczne iwCLL, w których zawarto zalecenia dotyczące m.in. diagnostyki, kryteriów rozpoczęcia leczenia a także zalecenia odnośnie do oceny skuteczności terapii. W związku z zakresem analizy problemu decyzyjnego, w niniejszym rozdziale przedstawiono opis zaleceń odnoszących się do I linii leczenia PBL, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi.

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu PBL

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTHIT/PALG-CLL	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL	2014 ^a /2016	[78, 94]
Wytyczne zagraniczne			
ESMO	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL i SLL	2015–2017	[77, 85, 95]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u starszych pacjentów z chłoniakami złośliwymi	2018	[96]
NCCN	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL/SLL	2019	[67]
AHS	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL	2019	[97]
iwCLL	Zalecenia dotyczące diagnostyki, kryteriów rozpoczęcia leczenia, oceny skuteczności terapii oraz leczenia uzupełniającego	2018	[91]

a) Wytyczne aktualne w zakresie diagnostyki, czynników prognostycznych oraz pozostałych zagadnień z wyjątkiem zaleceń terapeutycznych, których zaktualizowana wersja została opublikowana dokumencie z 2016 roku.

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 (głęboka remisja bez choroby resztkowej) oraz wydłużenie 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 sprawności ogólnej, np. wg klasyfikacji ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)
- obecność chorób współistniejących, 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, lub innych istotnych zaburzeń cytogenetycznych,
- oporność i/lub nietolerancja względem proponowanych schematów chemioterapii czy chemoimmunoterapii [78].

Według iwCLL (wytyczne opisujące kryteria rozpoczęcia leczenia) 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 [91].

Leczenie I linii u chorych z chorobami współtowarzyszącymi

Wytyczne praktyki klinicznej różnicują swoje zalecenia w I linii leczenia od obecności lub braku dwóch czynników - ogólnego stanu pacjenta (*fitness*) oraz del17p i/lub mTP53. Ze względu na stan ogólny pacjenta wyróżniane są dwie subpopulacje – FIT i UNFIT. Poszczególne wytyczne praktyki klinicznej stosują jednak odmienne kryteria opisujące obie subpopulacje (Tabela 12), przy czym na ogół subpopulację FIT stanowią pacjenci młodszy, bez istotnych chorób współtowarzyszących, u których istnieje możliwość zastosowania bardziej agresywnego leczenia, w tym w szczególności schematu opartego na pełnej dawce fludarabiny (FCR). Z kolei subpopulację UNFIT stanowią pacjenci starsi, z chorobami współtowarzyszącymi, u których powinno być zastosowane leczenie o zredukowanej toksyczności. Z kolei w przypadku obecności del17p lub mTP53 preferowane jest zastosowanie terapii celowanych (m.in. ibrutynib, idelalizyb i wenetoklaks), z uwagi na ich większą aktywność w porównaniu do chemo(immuno)terapii w tej grupie pacjentów (PTHiT/PALG-CLL, ESMO, NCCN, AHS).

Według autorów najbardziej aktualnych wytycznych, tj. amerykańskich NCCN, preferowanymi metodami leczenia w populacji UNFIT, niezależnie od obecności del17p/mTP53, są: ibrutynib, akalabrutynib ± obinutuzumab oraz **wenetoklaks + obinutuzumab**.

U pacjentów z grupy UNFIT bez del17p/mTP53 we wszystkich wytycznych praktyki klinicznej zaleca się stosowanie terapii skojarzonej polegającej na dodaniu do chlorambucylu przeciwciała anty-CD20 (obinutuzumabu, ofatumumabu¹ lub rytuksymabu), przy czym schematem preferowanym jest połączenie **chlorambucylu z obinutuzumabem**, z uwagi na potwierdzoną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. W wytycznych PTHiT/PALG oraz NCCN dopuszcza się również możliwość stosowania chlorambucylu w monoterapii. Dodatkowo, autorzy wytycznych NCCN, ESMO oraz AHS, jako możliwą do zastosowania opcję terapeutyczną we wspomnianej populacji, wskazują terapię skojarzoną, zawierającą **bendamustynę z przeciwciałem anty-CD20** (rytuksymabem). Ponadto, autorzy poszczególnych wytycznych wskazują na możliwość rozważenia innych schematów, tj.: fludarabiny z rytuksymabem (AHS), zredukowanego FCR (ESMO), wysokich dawek metyloprednizolonu lub ibrutynibu w skojarzeniu z rytuksymabem oraz obinutuzumabu i rytuksymabu w monoterapii (NCCN).

¹ Lek wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej przez podmiot odpowiedzialny 28 lutego 2019 r., ze względów komercyjnych.

U pacjentów z grupy UNFIT z obecnością del17p/mTP53 autorzy wytycznych praktyki klinicznej zalecają stosowanie inhibitorów BCR – **ibrutynibu** w monoterapii lub **idelalazybu w skojarzeniu z rytuksymabem**. W wytycznych PTHiT/PALG zaleca się również stosowanie **chlorambucylu w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CD20 (opcją preferowaną jest obinutuzumab)** lub **w monoterapii** [78, 94]. W indywidualnych przypadkach można również rozważyć zastosowanie wenetoklaksu w monoterapii (ESMO), alemtuzumabu lub wysokich dawek metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem czy obinutuzumabu w monoterapii (NCCN).

Ocena skuteczności leczenia

W praktyce klinicznej w ramach oceny skuteczności leczenia należy uwzględnić odpowiedź na leczenie, natomiast w badaniach klinicznych dodatkowo zaleca się ocenę obecności MRD. Ponadto autorzy wytycznych iwCLL zalecają, aby w badaniach klinicznych dotyczących PBL i uwzględniających chorych bez chorób współtowarzyszących głównymi miernikami skuteczności terapii był OS lub MRD(-), natomiast w badaniach uwzględniających chorych z obecnością chorób współtowarzyszących – PFS lub jakość życia, przy czym należy pamiętać, że jakość życia pacjentów z PBL jest obniżona w porównaniu do jakości życia w populacji ogólnej, a jej umiarkowana poprawa może być osiągnięta tylko po zastosowaniu niektórych opcji terapeutycznych.

Tabela 12.
Definicje stanu pacjenta w wytycznych praktyki klinicznej

Wytyczne	Stan UNFIT	Stan FIT
NCCN 2019	Słabsze osoby z istotnymi chorobami współtowarzyszącymi (niekwalifikujące się do leczenia analogami puryn z uwagi na ich toksyczność) LUB pacjenci w wieku ≥ 65 lat LUB < 65 lat z istotnymi chorobami współtowarzyszącymi (klirens kreatyniny < 70 ml/min)	Pacjenci w wieku < 65 lat bez istotnych chorób współtowarzyszących
ESMO 2015–2017	Pacjenci z istotnymi chorobami współtowarzyszącymi	Pacjenci aktywni fizycznie, bez większych problemów zdrowotnych, o prawidłowej czynności nerek
ESMO 2018	Słabsi pacjenci, którzy wydają się niezdolni do leczenia pełną dawką standardowej terapii, ale kwalifikują się do terapii alternatywnych wraz z interwencjami geriatrycznymi (celem leczenia: kontrola objawów, długoterminowa kontrola choroby i ewentualnie wydłużenie przeżycia)	Pacjenci kwalifikujący się do leczenia pełną dawką terapii standardowej (celem leczenia: kontrola objawów, całkowita remisja choroby i wydłużenie przeżycia)
PTHiT/PALG 2014/2016	Starsi i młodszy pacjenci z chorobami współistniejącymi (CIRS > 6 lub CrCl < 70 ml/min)	Młodszy pacjenci bez innych chorób współtowarzyszących oraz starsi (> 65 lat) bez innych chorób i/lub po przebytych infekcjach
AHS 2019	Pacjenci w stanie sprawności ECOG = 3–4 LUB CIRS ≤ 6 LUB CrCl < 70 ml/min	Pacjenci w stanie sprawności ogólnej wg ECOG = 0-2 LUB CIRS > 6 I CrCl ≥ 70 ml/min
iwCLL 2018	Obniżona sprawność ogólna	bd

Tabela 13.
Podsumowanie schematów leczenia zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w PBL – populacja UNFIT i FIT

Wytyczne	Stan UNFIT		Stan FIT	
	Brak del17p/mTP53	Obecność del17p/mTP53	Brak del17p/mTP53FIT	Obecność del17p/mTP53
PTHIT/PALG 2014/2016	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 • Chlorambucyl 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutyn b • Idelalizyb + rytuksymab • Chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 • Chlorambucyl 	<ul style="list-style-type: none"> • FCR • CCR • Bendamustyna + rytuksymab • Zredukowany FCR • Zredukowany CCR • Chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 • Chlorambucyl 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutyn b • Idelalizyb + rytuksymab • FCR • CCR • Allo-HSCT (w remisji)
ESMO 2015/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutyn b • Idelalizyb + rytuksymab • Wenetoklaks 	<ul style="list-style-type: none"> • FCR • Bendamustyna + rytuksymab 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutyn b • Idelalizyb + rytuksymab • anti-CD20 • Wenetoklaks • Allo-HCST (w remisji)
ESMO 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 • Bendamustyna + rytuksymab • Zredukowany FCR • Ibrutynib 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutyn b 	<ul style="list-style-type: none"> • FCR • Bendamustyna + rytuksymab • Zredukowany FCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutyn b
NCCN 2019	<p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynib • Wenetoklaks + obinutuzumab • Akalabrutynib ± obinutuzumab <p>Inne zalecane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna + przeciwciało anti-CD20 • Chlorambucyl + obinutuzumab • HDMP + rytuksymab • Ibrutynib + obinutuzumab • Obinutuzumab • Chlorambucyl • Rytuksymab 	<p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenetoklaks + obinutuzumab • Akalabrutynib ± obinutuzumab • Ibrutyn b <p>Inne zalecane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab + rytuksymab • HDMP + rytuksymab • Obinutuzumab 	<p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynib • Wenetoklaks + obinutuzumab • Akalabrutynib ± obinutuzumab <p>Inne zalecane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna + przeciwciało anti-CD20 • FCR • FR • HDMP+ rytuksymab • Ibrutynib + rytuksymab • PCR 	<p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenetoklaks + obinutuzumab • Akalabrutynib ± obinutuzumab • Ibrutyn b <p>Inne zalecane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab + rytuksymab • HDMP + rytuksymab • Obinutuzumab
AHS 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna + rytuksymab • Fludarabina + rytuksymab • Chlorambucyl + obinutuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutyn b 	<ul style="list-style-type: none"> • FCR • Ibrutynib 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutyn b

CCR – kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab; FR – fludarabina, rytuksymab; HDMP – wysokie dawki metyloprednizolonu; PCR – pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab przeciwciało anti-CD20 = rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab.

Podsumowanie

1. U większości chorych z PBL podstawowym celem terapeutycznym jest uzyskanie głębokiej remisji oraz wydłużenie przeżycia. Wybór odpowiedniego rodzaju terapii jest uzależniony od wielu czynników (np. wieku pacjenta, obecności chorób współistniejących, obecności zaburzeń cytogenetycznych, itd.) oraz od czasu spodziewanego przeżycia.
2. Według autorów wytycznych praktyki klinicznej leczenie rozpoczyna się u pacjentów spełniających zdefiniowane kryteria, najczęściej wg iwCLL. Według autorów wytycznych iwCLL terapii poddaje się pacjentów, u których choroba jest aktywna lub w zaawansowanym stadium wg klasyfikacji Raia/Bineta.
3. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej różnicują swoje zalecenia odnośnie do I linii leczenia w zależności od stanu ogólnego pacjenta (*fitness*) oraz obecności del17p i/lub mTP53.
4. W poszczególnych wytycznych praktyki klinicznej ze względu na stan ogólny pacjenta (*fitness*) wyróżnia się dwie grupy – FIT i UNFIT. Populacja FIT to głównie pacjenci młodszy, bez istotnych chorób współtowarzyszących, u których istnieje możliwość zastosowania bardziej agresywnego leczenia, a populacja UNFIT to pacjenci starsi, z chorobami współtowarzyszącymi, u których powinno być zastosowane leczenie o zredukowanej toksyczności.
5. W grupie UNFIT bez del17p/mTP53 wszystkie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie **chlorambucylu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20**, przy czym preferowane jest połączenie z obinutuzumabem. Pozostałe opcje wymieniane przez wytyczne obejmują: chlorambucyl z rytuksymabem, chlorambucyl w monoterapii czy bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem oraz zredukowany FCR.
6. Wg najnowszych wytycznych praktyki klinicznej NCCN w grupie UNFIT, niezależnie od obecności del17p i/lub mTP53, preferowaną opcją terapeutyczną jest wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (oceniwana interwencja).
7. W grupie UNFIT z del17p/mTP53 wszystkie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie inhibitorów BCR, w tym przede wszystkim ibrutinibu. Dodatkowo, autorzy polskich wytycznych zalecają stosowanie chlorambucylu z obinutuzumabem. Pozostałe opcje wymieniane przez wytyczne obejmują: idelalizyb z rytuksymabem oraz wenetoklaks w monoterapii.
8. Wg danych zaprezentowanych w najnowszych wytycznych w ocenie skuteczności leczenia, obok tradycyjnych parametrów, należy wykorzystywać ocenę obecności MRD, jako ważnego miernika głębokości odpowiedzi na leczenie oraz niezależnego czynnika prognostycznego PFS i OS. Ponadto, autorzy wytycznych iwCLL wskazują PFS jako właściwy miernik oceny skuteczności leczenia w badaniach klinicznych dotyczących populacji UNFIT, nadając mu większe znaczenie niż OS.
9. Podsumowując, w dalszej części analizy problemu decyzyjnego jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostaną rozważone opcje terapeutyczne zalecane przez polskie i europejskie wytyczne praktyki klinicznej (wytyczne amerykańskie i kanadyjskie uwzględniają opcje w Polsce niezarejestrowane, z tego względu zostały pominięte), tj. chlorambucyl w terapii skojarzonej z przeciwciałem anti-CD20 (obinutuzumab, ofatumumab, rytuksymab), chlorambucyl

w monoterapii, ibrutynib w monoterapii, idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem, bendamustyna z rytuksymabem oraz zredukowany FCR.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Spośród opcji wymienianych w polskich i europejskich wytycznych praktyki klinicznej w I linii leczenia pacjentów z PBL z chorobami współtowarzyszącymi, finansowane ze środków publicznych są:

- **obinutuzumab** (Programu Lekowy B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem”),
- **rytuksymab** w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.51),
- **bendamustyna** w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.67),
- **chlorambucyl** w ramach katalogu chemioterapii (WLRC C.8) w ramach listy otwartej w nowotworach złośliwych (WLR A),
- **cyklofosfamid** w ramach katalogu chemioterapii (WLRC C.13) oraz w ramach listy otwartej w nowotworach złośliwych (WLR A),
- **fludarabina** w ramach katalogu chemioterapii (WLRC C.25).

Pozostałe substancje aktualnie nie są finansowane ze środków publicznych w I linii leczenia PBL. Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego przedstawiono poniżej (Tabela 14), natomiast szczegóły zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

Tabela 14.
Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego leków zalecanych przez autorów wytycznych do stosowania w I linii PBL [98, 99]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Rejestracja w PBL	Refundacja w I linii leczenia PBL
Terapie celowane (inhibitory BCR i BCL-2)			
Wenetoklaks	Venclyxto®	TAK	NIE
Ibrutynib	Imbruvica®	TAK	NIE
Idelalizyb	Zydelig®	TAK	NIE
Przeciwciała anty-CD20			
Obinutuzumab	Gazyvaro®	TAK	TAK
Ofatumumab	Arzerra®	Produkt wycofany z obrotu na terenie UE [100]	
Rytuksymab	MabThera, Blitzima®, Riximyo	TAK	TAK
Chemioetrapeutyki			
Bendamustyna	Bendamustine Zentiva, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Accord	TAK	TAK
Chlormabucyl	Leukeran®	TAK	TAK
Cyklofosfamid	Endoxan®	TAK	TAK
Fludarabina	Fludara Oral	TAK	TAK

4.2. Rekomendacje finansowe

W celu przedstawienia stanowisk agencji HTA w odniesieniu do zasadności finansowania terapii VEN + OBI w populacji docelowej przeszukano strony internetowe agencji działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS).

Do chwili obecnej żadna z agencji HTA nie wydała rekomendacji dotyczącej zasadności finansowania ocenianej interwencji (Tabela 15). Na stronach agencji CADTH oraz NICE zamieszczono informację, że agencje są w trakcie opracowywania stanowisk. W obydwu przypadkach nie podano przewidywanej daty publikacji rekomendacji.

Tabela 15.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem

Terapia	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
VEN + OBI	BR	BR (w toku)	BR	BR	BR (w toku)	BR

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7) [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5. Aktualna praktyka kliniczna

Dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej pochodzą [redacted] oraz danych NFZ, dotyczących realizacji programu lekowego B.79 „Leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem”.

[redacted]

[redacted]

Program lekowy B.79

Od 1 lipca 2016 r. pacjenci należący do populacji docelowej, tj. dorośli z PBL z obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6), dotychczas nieleczeni, w stanie sprawności WHO = 1, mają możliwość leczenia **obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem”** [99].

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.79, kandydatami do leczenia są chorzy spełniający następujące kryteria:

1. wiek 18 lat i powyżej;
2. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;
3. przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny;
4. parametry:
 - a. CrCl (Creatine Clearance): >30 ml/min oraz <70 ml/min lub
 - b. liczba punktów wg skali CIRS >6 ;
5. stan sprawności według WHO: 1;
6. obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating The National Cancer Institute-Working Group (iwCLL)*;

7. ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.

Do programu **nie** kwalifikuje się pacjentów:

1. z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej przekraczającą ponad 5 razy wartość górnej granicy normy;
2. ze stężeniem bilirubiny przekraczającym 3 razy wartość górnej granicy normy;
3. z niewydolnością co najmniej jednego narządu/układu ocenioną na 4 punkty wg klasyfikacji CIRS, z wyjątkiem zaburzeń oczu, uszu, nosa, gardła i krtani.

W ramach programu lekowego B.79, obinutuzumab podaje się we wlewie dożylnym podczas 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni. Zalecane dawkowanie obinutuzumabu w cyklu 1. wynosi 100 mg w dniu 1., 900 mg w dniu 1. lub 2. oraz 1 000 mg w dniu 8. oraz 15. W cyklach 2–6 preferowane jest podawanie 1 000 mg w dniu 1. każdego cyklu. Obinutuzumab stosowany jest w skojarzeniu z chlorambucylem.

Według najbardziej aktualnych danych NFZ w 2019 r. 356 pacjentów było leczonych w ramach programu lekowego B.79 (Tabela 17) [98].

Tabela 17.
Realizacja programu lekowego B.79 w poszczególnych latach

Okres	2016	2017	2018	2019
I półrocze	-	66	155	215
Cały rok	5	143	260	356

Podsumowanie

Analiza danych dotyczących aktualnej praktyki klinicznej wskazuje, że połowa pacjentów populacji docelowej jest leczona chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem w ramach programu lekowego B.79. [REDACTED]

[REDACTED]

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z PBL oraz obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6), dotychczas nieleczeni, w stanie sprawności WHO = 1, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Uzasadnienie wyboru populacji docelowej

W marcu 2020 r. terapia VEN + OBI uzyskała dopuszczenie do obrotu w szerokim wskazaniu, jakim jest leczenie uprzednio nieleczonych pacjentów z PBL (cała I linia leczenia, bez zawężenia do ogólnego stanu pacjenta) [9]. Podstawą do rejestracji były wyniki badania CLL-14, w którym populację docelową stanowili uprzednio nieleczeni pacjenci z obecnością chorób współtowarzyszących, tj. klirens kreatyniny 30 ml/min i <70 ml/min lub liczbą punktów w skali CIRS >6 . W badaniu tym dokonano porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEN + OBI względem CLB + OBI. Obecnie w warunkach polskich obinutuzumab jest opcją terapeutyczną finansowaną ze środków publicznych wyłącznie u pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi i stanem sprawności WHO(ECOG) = 1 (Rozdz. 5) [7, 99]. Z tego względu populacja docelowa została zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego, a zawężenie to wynika wyłącznie z zakresu refundacji obinutuzumabu w warunkach polskich.

6.2. Interwencja

- Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN + OBI), stosowane zgodnie z ChPL i dostępnymi dowodami naukowymi.

6.3. Komparator

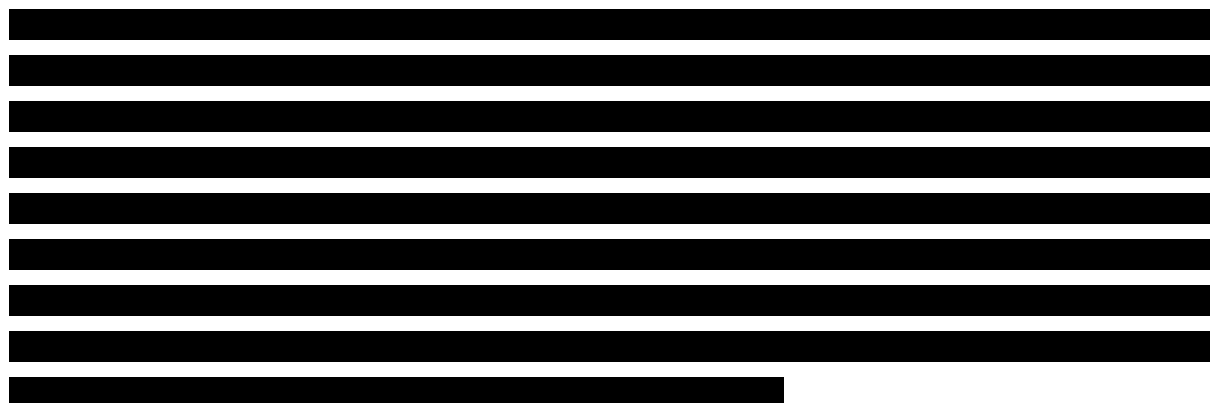
- Chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem (CLB + OBI), stosowane zgodnie z ChPL i dostępnymi dowodami naukowymi.

Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca, aktualna praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [102, 103].

Zgodnie informacjami zawartymi w rozdziale dotyczącym aktualnej praktyki klinicznej, najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną w populacji docelowej w warunkach polskich jest chlorambucyl

w skojarzeniu z obinutuzumabem. Jest to również opcja terapeutyczna zalecana we wszystkich wytycznych praktyki klinicznej (jako opcja najskuteczniejsza) oraz opcja finansowana w Polsce ze środków publicznych, niezależnie od obecności del17p/mTP53. Istnieje także randomizowane badanie kliniczne CLL-14, o wysokiej wiarygodności, umożliwiające ocenę względnych efektów terapii pomiędzy ocenianą interwencją a terapią złożoną – chlorambucyl z obinutuzumabem [7]. **Mając na uwadze powyższe uznano, że adekwatnym komparatorem w ramach analiz HTA dla ocenianej interwencji (wenetoklaks z obinutuzumabem) jest terapia złożona chlorambucyl z obinutuzumabem.**



6.4. Punkty końcowe

W ramach analizy zostanie przeprowadzona ocena punktów końcowych dotyczących:

- przeżycia wolnego od progresji,
- negatywizacji choroby resztkowej,
- odpowiedzi na leczenie i czasu jej trwania,
- przeżycia całkowitego,
- przeżycia wolnego od zdarzeń,
- wdrożenia kolejnych linii leczenia,
- bezpieczeństwa.

6.5. Metodyka badań

Włączeniu do analizy klinicznej będą podlegały:

- randomizowane badania kliniczne,
- badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, *real world data*),
- przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

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

Interwencja: VEN + OBI

- wenetoklaks (12 cykli) + obinutuzumab (6 cykli)

Komparator: CLB + OBI

- chlorambucyl (12 cykli) + obinutuzumab (6 cykli)

7.1. Wenetoklaks (Venclyxto®)

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52 [9].

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 [9].

Wskazania do stosowania: wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową [9].

Ponadto wenetoklaks jest wskazany:

- w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii;
- w monoterapii 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;
- w monoterapii w leczeniu 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 [9].

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 [9].

Dawkowanie i sposób podania: terapię wenetoklaksem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia należy podjąć działania profilaktyczne zapobiegające wystąpieniu rozpadu guza, opisane w ChPL. Wenetoklaks w terapii skojarzonej z obinutuzumabem podaje się przez łącznie 12 cykli, każdy cykl trwa 28 dni: 6 cykli w skojarzeniu z obinutuzumabem, a następnie 6 cykli stosowania wenetoklaksu w monoterapii [9].

W cyklu 1. obinutuzumab należy podać we wlewie dożylnym w dawce 100 mg w dniu 1., a następnie 900 mg, w dniu w 1. lub 2. oraz 1 000 mg w dniu 8. i 15. W cyklach 2–6 obinutuzumab podaje się w dawce 1 000 mg w dniu 1. każdego cyklu. Podawanie wenetoklaksu należy rozpocząć w dniu 22. cyklu 1. 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 3). Dostosowanie dawki VEN ma na celu stopniowe zmniejszenie masy guza oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Po zakończeniu miareczkowania dawki w dniu 28. cyklu 2., zalecana dzienna dawka wenetoklaksu od dnia 1. cyklu 3. do 28. dnia cyklu 12. wynosi 400 mg [9].

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, codziennie podczas posiłku o podobnej porze dnia. Podczas fazy dostosowania dawki, wenetoklaks należy przyjmować rano, aby ułatwić wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych. W trakcie leczenia należy unikać spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewilskich i karamboli oraz ich przetworów [9].

Rysunek 3.
Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Venclyxto® [9]



Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18) [9].

Tabela 18.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia wenetoklaksem (Venclyxto®) [9]

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

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Venclyxto® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego 5 grudnia 2016 r. [9]. Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem otrzymał dopuszczenie do obrotu 9 marca 2020 r. [8] Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [98].

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Venclyxto® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [99].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Venclyxto® (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) [98]

7.2. Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC15 [104].

Mechanizm działania: obinutuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym, glikozylowanym przeciwciałem monoklonalnym typu II, skierowanym przeciwko antygenowi CD20 podklasy IgG1. Działa on bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygeny CD20 na powierzchniach niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Zmodyfikowany metodami glikoinżynierii fragment Fc obinutuzumabu cechuje się zwiększonym powinowactwem do receptorów FcγRIII komórek NK, makrofagów i monocytów. Działanie obinutuzumabu polega na bezpośredniej indukcji śmierci komórkowej oraz pośredniczeniu w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał oraz fagocytozy zależnej od przeciwciał poprzez rekrutację komórek efektorowych FcγRIII+. Ponadto, badania *in vivo* wskazują również, iż obinutuzumab może w niewielkim stopniu być mediatorem cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza oraz przyczyniać się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się, i zwiększać skuteczność działania przeciwnowotworowego [104].

Wskazania do stosowania: obinutuzumab w skojarzeniu z chlormabucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny [104].

Ponadto, obinutuzumab posiada wskazania rejestracyjne w leczeniu chłoniaka grudkowego [104].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [104].

Dawkowanie i sposób podania: obinutuzumab jest lekiem przeznaczonym do podawania we wlewie dożylnym, po uprzednim rozcieńczeniu przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Należy podawać go pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym dostępne są środki do prowadzenia resuscytacji. Przed pierwszym podaniem obinutuzumabu konieczne jest wdrożenie opisanej w ChPL profilaktyki i premedykacji zapobiegających wystąpieniu zespołu rozpadu guza oraz reakcji związanych z wlewem, obejmujących odpowiednie nawodnienie, podanie leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego i dożylnych glikokortykosteroidów, doustnych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych oraz leków przeciwhistaminowych. Kontynuacja profilaktyki w kolejnych cyklach pozostaje do decyzji lekarza oraz zależy od reakcji pacjenta na pierwsze podanie wlewu [104].

Obinutuzumab podaje się w trakcie 6 cykli leczenia, trwających 28 dni. W cyklu 1. obinutuzumab należy podać w dawce 100 mg w dniu 1., a następnie 900 mg, w dniu w 1. lub 2. oraz 1 000 mg w dniu 8. i 15. Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwa worki infuzyjne: 100 mg i 900 mg – w przypadku braku przerw oraz konieczności modyfikacji prędkości podawania zawartości pierwszego worka, druga dawka obinutuzumabu może zostać podana w dniu 1. bez powtórzenia premedykacji. W cyklach 2–6 obinutuzumab zalecana dawka obinutuzumabu wynosi 1 000 mg w dniu 1. każdego cyklu [104].

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18) [104].

Tabela 19.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia obinutuzumabem (Gazyvaro®) [104]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	zakażenie dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc, półpasiec, zapalenie jamy nosowej i gardła, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, bezsenność, ból głowy, kaszel, biegunka, zaparcia, łysienie, świąd, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, gorączka, astenia, zmęczenie, reakcje związane z wlewem
Często (>1/110 do <1/10)	opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, grypa, rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnomórkowy, gorączka neutropeniczna, zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, hipokaliemia, depresja, lęk, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, niedrożność nosa, katar, ból jamy ustnej i gardła, niestrawność, guzki krwawnicze, wyprysk, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kości, bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu, ból w klatce piersiowej, zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba białych krwinek obojętnochłonnych, zwiększenie masy ciała

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Gazyvaro® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego 23 lipca 2014 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia

dokonano 2 kwietnia 2019 r. [104]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [98].

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Gazyvaro® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem”. Wydawany jest bezpłatnie [99].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Gazyvaro® (Roche Registration GmbH) [98]

7.3. Chlorambucyl (Leukeran®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01AA02 [105].

Mechanizm działania: chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego i działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący, powodując zaburzenia replikacji DNA. Ponadto, chlorambucyl indukuje apoptozę komórek poprzez akumulację cytozolowego białka p53 i aktywację promotora apoptozy (Bax) [105].

Wskazania do stosowania: chlorambucyl wskazany jest do leczenia następujących chorób:

- przewlekłej białaczki limfatycznej,
- choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej)
- niektórych postaci nieziarnicznych chłoniaków złośliwych
- makroglobulinemii Waldenströma [105].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [105].

Dawkowanie i sposób podania: chlorambucyl jest aktywnie działającym środkiem cytotoksycznym i powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu tego rodzaju leków. Przy ustalaniu szczegółowego schematu dawkowania należy korzystać z odpowiedniej literatury fachowej. Zalecana początkowa dawka wynosi 0,15 mg/kg masy ciała/ dobę do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10 000/ μ l. Leczenie można wznowić po 4 tyg. od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować, stosując dawkę 0,2 mg/kg masy ciała/dobę. Chlorambucyl podaje się doustnie i należy przyjmować go codziennie na pusty żołądek (na co najmniej 1 h przed posiłkami lub 3 h po posiłkach). Porównanie skuteczności okresowego leczenia dużymi dawkami chlorambucylu z codziennym podawaniem leku nie wykazało różnic w odpowiedzi terapeutycznej i częstości działań niepożądanych [105].

W badaniach klinicznych, w których chlorambucyl stosowano w skojarzeniu z obinutuzumabem u uprzednio nieleczonych pacjentów z PBL i chorobami współtowarzyszącymi, dawkowanie

chlorambucylu wynosiło 0,5 mg/kg masy ciała w dniu 1. i w dniu 15. każdego 28-dniowego cyklu. W badaniu CLL-11 zastosowano 6 cykli leczenia chlorambucylem, natomiast w badaniu CLL-14 – 12-cykli [7, 106].

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często ($\geq 1/100$ do <1/10) występujące działania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18) [105].

Tabela 20.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia chlorambucylem (Leukeran®) [104]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, pancytopenia, mielosupresja
Często (>1/110 do <1/10)	ostre, wtórne nowotwory hematologiczne (zwłaszcza białaczka i zespół mielodysplastyczny), szczególnie po długotrwałym leczeniu, niedokrwistość, drgawki u dzieci z zespołem nerczycowym, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności i wymioty, biegunka i owrzodzenie jamy ustnej

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Leukeran® został dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwolenia wydanego 25 marca 1977 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 5 marca 2008 r. [105]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [98].

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Leukeran® jest finansowany ze środków publicznych w katalogu chemioterapii (WLR C.8) oraz z listy otwartej (WLR A) w nowotworach złośliwych. Wydawany jest bezpłatnie [99].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Leukeran® (Aspen Pharma Trading Limited) [98]

8. Bibliografia

1. Brugiatielli, 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. 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.
5. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1a). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01010061>.
6. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy M-S, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer K-A, Stilgenbauer S, i in. (2014) Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N. Engl. J. Med.* 370(12):1101–1110.
7. Fischer K, Al-Sawaf O. (2019) Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N. Engl. J. Med.* 380(23):2225.
8. Decyzja wykonawcza komisji z dnia 9.3.2020 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2018)7878(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Venclyxto - wenetoklaks”. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200309147463/dec_147463_pl.pdf (23.3.2020).
9. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf.
10. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 208573Orig1s013. Multi-discipline review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/208573Orig1s013MultidisciplineR.pdf (23.3.2020).
11. FDA. (2016) FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality. Dostęp: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm495253.htm>.
12. Real-Time Oncology Review Pilot Program. Dostęp: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/real-time-oncology-review-pilot-program> (27.3.2020).
13. (2014) Chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma Society* Dostęp: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/cll.pdf.
14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al., Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ. (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.
15. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. R, Ghilmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20):2375–2390.
16. Białaczki | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/bialaczki/>.
17. Watson L, Wyld P, Catovsky D. (2008) Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur. J. Haematol.* 81(4):253–258.
18. GLOBOCAN Cancer Observatory. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/> (23.3.2020).
19. 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).
20. SEER. Leukemia, CSR 1975-2015. Dostęp: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/results_merged/sect_13_leukemia.pdf.
21. 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.
22. Cancer Statistics for the UK | Cancer Research UK. Dostęp: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/s>.

23. 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>.
24. 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.
25. Healey R, Patel JL, de Koning L, Naugler C. (2015) Incidence of chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis in Calgary, Alberta, Canada. *Leuk. Res.* 39(4):429–434.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Denmark - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=208>.
30. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Finland - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=246>.
31. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Iceland - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=352>.
32. NORDCAN, Cancer stat fact sheets. Norway - Chronic lymphatic leukaemia. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=578>.
33. 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. Dépidémiologie Santé Publique* 64(2):103–112.
34. SEER stat fact sheets: chronic lymphocytic leukemia (CLL). Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
35. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Hollecsek B, et al., Maynadié M, Monnereau A, Oscagelis G, Visser O, De Angelis R, EURO CARE-5 Working Group. (2014) Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol.* 15(9):931–942.
36. 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.
37. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. (2019) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 r. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf (23.3.2020).
38. 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.
39. Centrum Onkologii w Warszawie. Raporty. Dostęp: <http://85.128.14.124/krm/>.
40. Krajowy rejestr nowotworów. Białaczka limfatyczna (C91). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/bialaczka-limfatyczna-c91/> (7.12.2016).
41. (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.
42. [REDACTED]
43. Gajewska A. (2009) Rola receptora BCR (B-cell receptor) w rozwoju przewlekłej białaczki limfocytowej z komórek B (PBL-B). *Acta Haematol. Pol.* 40(1):35–43.
44. Hallek M. (2015) Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am. J. Hematol.* 90(5):446–460.
45. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. (2016) Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 104:169–182.
46. Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS, Monnereau A, Nieters A, Clavel J, Call TG, Maynadié 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 Monogr.* 2014(48):41–51.
47. Goldin LR, Landgren O, Marti GE, Caporaso NE. (2010) Familial aspects of chronic lymphocytic leukemia, monoclonal B-Cell lymphocytosis (MBL), and related lymphomas. *Eur. J. Clin. Med. Oncol.* 2(1):119–126.
48. 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.

49. 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 CCC* 26(7):993–1002.
50. 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.
51. Marcucci F, Mele A. (2011) Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood* 117(6):1792–1798.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 19(10):2680–2684.
56. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (30.9.2014).
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 27(6):904–910.
61. 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.
62. 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. *J. Cancer Ther.* 04(08):1321.
63. Gordon MJ, Churnetski M, Alqahtani H, Rivera X, Kittai A, Amrock SM, James S, Hoff S, Manda S, Spurgeon SE, Choi M, Cohen JB, Persky D, Danilov AV. (2018) Comorbidities predict inferior outcomes in chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib: Comorbidities in CLL. *Cancer* 124(15):3192–3200.
64. 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.
65. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al., Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, i in. (2018) Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017-09-806398.
66. 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.
67. (2019) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. Version 4.2020.
68. Del Giudice I, Raponi S, Della Starza I, De Propriis MS, Cavalli M, De Novi LA, Cappelli LV, Ilari C, Cafforio L, Guarini A, Foà R. (2019) Minimal Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia: A New Goal? *Front. Oncol.* 9:1–15.
69. Langerak AW, Ritgen M, Goede V, Robrecht S, Bahlo J, Fischer K, Steurer M, Trněný M, Mulligan SP, Mey UJM, Trunzer K, Fingerle-Rowson G, Humphrey K, Stilgenbauer S, Böttcher S, i in. (2019) Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. *Blood* 133(5):494–497.
70. Buckley SA, Appelbaum FR, Walter RB. (2013) Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease at the time of transplantation in acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 48(5):630–641.

71. European Research Initiative on CLL (ERIC). (2019) The role of MRD in CLL. Dostęp: <http://www.ericll.org/wp-content/uploads/2019/03/MRD-in-CLL-Focus-on-Technical-aspects-Paolo-Ghia.pdf>.
72. 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. *J. Clin. Oncol.* 30(9):980–988.
73. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Burger J, Ferrajoli A, Jain N, Tambaro FP, Estrov Z, Jorgensen J, Challagundla P, Faderl SH, Wierda WG. (2014) Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood* 123(24):3727–3732.
74. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, Smith SC, Kantarjian HM, Freireich EJ, Keating MJ. (2016) Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 127(3):303–309.
75. 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.
76. Tam CS, Seymour JF. (2014) A new prognostic score for CLL. *Blood* 124(1):1–2.
77. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al., ESMO Guidelines Committee. (2015) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 26 Suppl 5:v78-84.
78. Robak T, Hus I, Giannopoulos K. (2016) Wytuczne PTHiT/PALG-CLL. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematol. Pol.* 47:169–183.
79. US Campath Distribution Program. Dostęp: <http://www.campath.com/>.
80. ChPL Zydelig (idelalizyb). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_pl.pdf.
81. ChPL Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf.
82. 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).
83. Robak T, Wrzesień-Kuś A, Wierzbowska A. (2002) Przeszczepianie komórek krwiotwórczych w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Acta Haematol. Pol.* 33(2):153–166.
84. Giebel S. (2013) Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf.
85. 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>.
86. Gladstone DE, Fuchs E. (2012) Hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Opin. Oncol.* 24(2):176–181.
87. Dreger P, Brand R, Milligan D, Corradini P, Finke J, Lambertenghi Deliliers G, Martino R, Russell N, van Biezen A, Michallet M, Niederwieser D, Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. (2005) Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia* 19(6):1029–1033.
88. 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.
89. Markiewicz M, Kyrz-Krzemień S. (2011) Allogeneic hematopoietic cell transplantation: current state and future perspectives. *Postępy Nauk Med.* 6:479–485.
90. EMA. (2017) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
91. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, i in. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25):2745–2760.
92. (2013) Good Clinical Practice. Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane. Dostęp: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116>.
93. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0.
94. Robak T, Hus I, Błoński J, Giannopoulos K, Jamroziak K, Roliński J, et al., Wołowicz D. (2014) Wytuczne PTHiT/PALG-CLL Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL. *Acta Haematol. Pol.* 45(3):221–239.
95. 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>.

96. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, Spina M, Stauder R, Trněný M, Wedding U, Fields P, Buske C, Dreyling M, Ferreri AJM, Fields P, i in. (2018) Wytoczne ESMO. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann. Oncol.* 29(3):544–562.
97. (2019) Wytoczne 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>.
98. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (19.12.2016).
99. Obwieszczenie Ministra z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> (20.2.2020).
100. Arzerra. Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (29.3.2020).
101. [REDACTED]
102. 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/wytoczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf.
103. Wytoczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
104. ChPL Gazyvaro (obinutuzumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf.
105. ChPL Leukeran (chlorambucyl). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19481>.
106. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al., de la Serna J, Dilhuydy M-S, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer K-A, Stilgenbauer S, i in. (2014) Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N. Engl. J. Med.* 370(12):1101–1110.

9. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Dane epidemiologiczne zebrane w ramach KRN dla białaczki limfocytowej (C91) [37, 40]	17
Tabela 2.	Liczba pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce – dane NFZ [41].....	17
Tabela 3.	Badania wykonywane w procesie diagnostycznym przewlekłej białaczki limfocytowej [14, 44, 45, 57]	20
Tabela 4.	Immunofenotyp limfocytów B w chorobach limfoproliferacyjnych [45]	21
Tabela 5.	Zestawienie czynników prognostycznych w przebiegu PBL [61]	23
Tabela 6.	Badania przedstawiające zależność pomiędzy negatywizacją MRD a PFS i OS w I linii leczenia PBL	29
Tabela 7.	Skale oceny stopnia zaawansowania PBL [2, 77]	33
Tabela 8.	Sposób postępowania z pacjentem w zależności od stadium zaawansowania PBL [14] ..	34
Tabela 9.	Skala oceny stopnia zaawansowania PBL wg GCLLSG [76]	34
Tabela 10.	Zestawienie leków najczęściej stosowanych w leczeniu PBL z podziałem na grupy.....	35
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu PBL.....	41
Tabela 12.	Definicje stanu pacjenta w wytycznych praktyki klinicznej.....	43
Tabela 13.	Podsumowanie schematów leczenia zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w PBL – populacja UNFIT i FIT	44
Tabela 14.	Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego leków zalecanych przez autorów wytycznych do stosowania w I linii PBL [98, 99].....	47
Tabela 15.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem.....	48
	[REDAKTOWANE]	49
Tabela 17.	Realizacja programu lekowego B.79 w poszczególnych latach.....	52
Tabela 18.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia wenetoklaksem (Venclyxto®) [9].....	57
Tabela 19.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia obinutuzumabem (Gazyvaro®) [104]	58
Tabela 20.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia chlorambucylem (Leukeran®) [104] ..	60
Tabela 21.	Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS [78, 94]	68
Tabela 22.	Kryteria oceny skuteczności leczenia chorych na PBL wg <i>International on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)</i> [2, 14]	69
Tabela 23.	Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w I linii leczenia PBL w Polsce [98, 99]	70

Spis wykresów

Wykres 1.	Wiek pacjentów w momencie diagnozy PBL na podstawie danych SEER [34].....	14
Wykres 2.	Współczynnik zapadalności i umieralności na 100 tys. na PBL w latach 1975–2015 w USA na podstawie danych z rejestru SEER [34]	15
Wykres 3.	Przeżycie 5-letnie u pacjentów z PBL na podstawie danych SEER z lat 1975–2011 [34].	15
Wykres 4.	Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL/SLL w latach 1997–1999 i 2006–2008 na podstawie wyników badania EUROCARE-5 w podziale na regiony Europy [35]	16
Wykres 5.	Krzywa przeżycia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce na podstawie danych NFZ z lat 2012–2015 [41]	18
Wykres 6.	Najczęstsze lokalizacje wtórnych nowotworów w trakcie późnego stadium PBL u 551 pacjentów (Tsimberdou, 2009) [60].....	23
Wykres 7.	Częstość występowania chorób współtowarzyszących w populacji z PBL wg CIRS i NCI-CS na podstawie badania Satram-Hoang 2013 [62]	25

Wykres 8.	Przeżycie całkowite pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badań CLL4 i CLL5 [4].....	26
Wykres 9.	Przeżycie wolne od progresji dla pacjentów z PBL, w zależności od liczby chorób współwystępujących na podstawie wyników badania CLL4 i CLL5 [4].....	26
Wykres 10.	Przeżycie całkowite pacjentów z PBL uprzednio nieleczonych w zależności od obecności chorób współtowarzyszących na podstawie badania Gordon 2018 [63]	27
Wykres 11.	Przeżycie całkowite pacjentów z PBL uprzednio nieleczonych w zależności od obecności ciężkiej niewydolności jakiegokolwiek narządu (CIRS-3+) na podstawie badania Gordon 2018 [63]	27
Wykres 12.	Model obrazujący zmiany obciążenia nowotworem w odpowiedzi na terapię na podstawie pracy Buckley 2013 [70] oraz stanowiska ERIC [71].....	29
Wykres 13.	Krzywa OS w zależności od statusu MRD i rodzaju odpowiedzi na leczenie wśród chorych z PBL, uprzednio nieleczonych, bez obecności chorób współtowarzyszących (MDACC study) [71, 74]	30
Wykres 14.	Krzywa PFS w zależności od statusu MRD i rodzaju odpowiedzi na leczenie wśród chorych z PBL, uprzednio nieleczonych, bez obecności chorób współtowarzyszących (MDACC study) [71, 74]	30
Wykres 15.	Krzywa PFS i OS w zależności od statusu MRD i rodzaju odpowiedzi na leczenie wśród chorych z PBL uprzednio nieleczonych, bez obecności chorób współtowarzyszących, na podstawie badania Strati 2014 [73]	31
Wykres 16.	Krzywa PFS i OS w zależności od statusu MRD oraz linii leczenia – na podstawie Kwok 2016 [75]	31
Wykres 17.	Krzywa PFS w zależności od statusu MRD w populacji z obecnością chorób współtowarzyszących – na podstawie badania CLL-11 [6, 69]	32
Wykres 18.	Krzywa OS w zależności od statusu MRD w populacji z obecnością chorób współtowarzyszących – na podstawie badania CLL-11 [6, 69]	32
Wykres 19.	Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z PBL w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg skali Raia i Binieta.....	34
Wykres 20.	Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL wg skali GCLLSG [76]	35

Spis rysunków

Rysunek 1.	Ścieżki sygnałowe w PBL oraz miejsce oddziaływania nowych cząsteczek – wenetoklaksu, ibrutynibu i idelalazybu (na podstawie publikacji Hallek 2015 [44])	19
Rysunek 2.	Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, na podstawie zaleceń EBMT/ERIC i ESMO, w odniesieniu do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.....	38
Rysunek 3.	Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Venclyxto® [9]	56

Aneks A. Dodatkowe materiały

Tabela 21.
Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS [78, 94]

Opis	Stopień dysfunkcji	Liczba punktów
Brak problemów zdrowotnych ze strony danego narządu (układu) lub problemy 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 duszniczo-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 22.
Kryteria oceny skuteczności leczenia chorych na PBL wg *International on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* [2, 14]

Punkt końcowy	Definicja
ORR	Suma częstości wystąpienia całkowitych i częściowych odpowiedzi. Odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z kryteriami iwCLL (2008) w oparciu o morfologię krwi, badanie fizykalne, aspirat szpiku kostnego, wyniki biopsji i tomografii komputerowej.
CR	<p>Odpowiedź całkowita definiowana jest jako obecność <u>wszystkich</u> poniższych kryteriów po ≥ 2 mies. od zakończenia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba limfocytów $< 4 \times 10^9/l$ • 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: $> 1,5 \times 10^9/l$ (bez stosowania czynników wzrostu) ○ PLT $> 100 \times 10^9/l$ (bez transfuzji lub bez stosowania czynników wzrostu) ○ Hb > 110 g/l (bez transfuzji lub erytropoetyny) • szpik kostny co najmniej normokomórkowy dla wieku; $< 30\%$ komórek jądrzastych stanowią limfocyty, brak obecności guzków limfoidalnych
PR	<p>Częściowa odpowiedź definiowana jest jako obecność ≥ 1 z poniższych kryteriów przez okres ≥ 2 mies.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spadek ilości limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych i <ul style="list-style-type: none"> ○ limfadenopatia: zmniejszenie o $\geq 50\%$ lub ○ splenomegalia: zmniejszenie o $\geq 50\%$ lub ○ hepatomegalia: zmniejszenie o $\geq 50\%$ <p>oraz uzyskania ≥ 1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neutrofile: $> 1,5 \times 10^9/l$ lub wzrost o $\geq 50\%$ (bez stosowania czynników wzrostu) • PLT $> 100 \times 10^9/l$ lub wzrost o $> 50\%$ (bez transfuzji lub bez stosowania czynników wzrostu) • Hb > 110 g/l lub wzrost o $> 50\%$ (bez transfuzji lub erytropoetyny)
PD	<p>Progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu terapii definiowana jest jako obecność ≥ 1 z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie o $\geq 50\%$ bezwzględnej liczby krążących limfocytów do co najmniej $5 \times 10^9/l$ (podczas leczenia terapią skojarzoną i do dnia 1. cyklu 9. lub 3 miesiące po ostatnim wlewie dożylnym, zwiększenie liczby limfocytów należy oceniać w stosunku do wartości wyjściowej limfocytów w dniu 1. (przed cyklem), a nie liczby limfocytów w cyklu przejściowym; podczas leczenia monoterapią i podczas obserwacji po zakończeniu leczenia należy oceniać zwiększenie liczby limfocytów w porównaniu z oceną w dniu 1. cyklu 9. lub w 3 mies. po ostatnim wlewie dożylnym), • pojawienie się nowych, wyczuwalnych węzłów chłonnych (> 15 mm w najdłuższej średnicy) lub wszelkich nowych dodatkowych zmian węzłowych (niezależnie od wielkości), • zwiększenie o $\geq 50\%$ najdłuższej średnicy klinicznie istotnej limfadenopatii, tj. każdej zmiany o wymiarze > 10 mm (podczas leczenia terapią skojarzoną i do dnia 1. cyklu 9. lub w 3 mies. po ostatnim wlewie dożylnym, zwiększenie średnicy należy ocenić w stosunku do wartości wyjściowej; podczas leczenia monoterapią i podczas obserwacji po zakończeniu leczenia, zwiększenie średnicy należy oceniać w porównaniu do oceny w dniu 1. cyklu 9. lub w 3 mies. po ostatnim wlewie dożylnym) • zwiększenie hepatomegalii i/lub splenomegalii o $\geq 50\%$ (określone przez pomiar poniżej odpowiedniego marginesu żeberowego) lub pojawienie się wyczuwalnej hepatomegalii lub splenomegalii, które nie były wcześniej obecne (podczas leczenia terapią skojarzoną i do dnia 1. cyklu 9. lub 3 mies. po ostatnim wlewie dożylnym, hepato- i splenomegalie należy ocenić w stosunku do wartości wyjściowej; podczas leczenia monoterapią i podczas obserwacji po zakończeniu leczenia, należy oceniać hepato- i splenomegalie w porównaniu z oceną w dniu 1. cyklu 9. lub 3 miesiące po ostatnim wlewie dożylnym) • transformacja PBL w formę agresywną (np. transformacja Richtera lub białaczka prolimfocytowa z obecnością $> 55\%$ prolimfocytów) – o ile to możliwe, diagnozę należy poprzeć biopsją węzłów chłonnych • progresja cytopenii (niezwiązanej z leczeniem) po zakończeniu terapii definiowana jako: spadek Hb o 20 g/l (2 g/dl) lub do poziomu < 100 g/l (10 g/dl), lub spadek PLT o $> 50\%$ lub do poziomu $< 100 000/\mu l$, lub spadek neutrofilii do poziomu $> 50\%$ lub do poziomu $< 1 \times 10^9/l$, występujące nie wcześniej niż 3 mies. od zakończenia leczenia, jeżeli biopsja szpiku kostnego wskazuje na infiltrację szpiku przez klony PBL.
SD	Brak CR lub PR u pacjenta, u którego jednocześnie nie doszło do rozwoju choroby progresywnej. Pacjenci bez oceny przeprowadzonej z wykorzystaniem tomografii komputerowej, a u których mogła wystąpić CR, PR byli analizowani jako chorzy z SD.

PLT – płytki krwi, Hb – hemoglobina

Tabela 23.
Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w I linii leczenia PBL w Polsce [98, 99]

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w PBL	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w I linii PBL		
					✓ / x	Poziom odpłatności	
Inhibitor BCL-2							
Wenetoklaks	Venclyxto®	<ul style="list-style-type: none"> • PBL u dorosłych pacjentów, uprzednio nieleczonych, w skojarzeniu z obinutuzumabem • 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 nieodpowiednie 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. powlekane 10/50/100 mg	Rpz	x	100%	
Inhibitory BCR							
Ibrutynib	Imbruvica®	<ul style="list-style-type: none"> • PBL u dorosłych pacjentów, uprzednio nieleczonych, w monoterapii lub skojarzeniu z obinutuzumabem • PBL u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w monoterapii lub w terapii skojarzonej z bendamustyną i rytuksymabem 	kapsułka twarda 140/280/420/560 mg	Rpz	x	100%	
Idelalizyb	Zydelig®	<ul style="list-style-type: none"> • PBL u dorosłych pacjentów, w terapii skojarzonej z rytuksymabem, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku del17p lub mTP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii 	tabl. powlekane 100/150 mg	Rpz	x	100%	
Przeciwciała monoklonalne							
Obinutuzumab	Gazyvaro®	<ul style="list-style-type: none"> • PBL u dorosłych, uprzednio nieleczonych, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny, w skojarzeniu z chlorambucylem 	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1000 mg	Rpz	✓	Bezpłatnie WLR B.79	
Ofatumumab	Arzerra®	Produkt wycofany z obrotu na terenie UE	-	Rpz	x	-	
Rytuksymab	MabThera®	<ul style="list-style-type: none"> • 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 100/500/1400/1600 mg	Rpz	✓	Bezpłatnie WLR C.51.	
	Blitzima®		koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100/500 mg	Rpz	✓		
	Riximyo®						
	Rixathon®						
	Truxima®			koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml	Rpz	x	100%
	Ritemvia®	Brak wskazania w PBL	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100/500 mg	Rpz	x		

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w PBL	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w I linii PBL	
					✓ / x	Poziom odpłatności
Chemioterapeutyki						
Bendamustyna	Bendamustine Zentiva	• PBL (stadium B lub C) u chorych uprzednio nieleczonych, 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.67
	Bendamustine Glenmark					
	Bendamustine STADA					
	Bendamustine Accord					
	Levact					
	Bendamustine Kabi					
	Bendamustine Sandoz GmbH					
Chlorambucyl	Leukeran	• PBL	tabl. powlekane 2 mg	Rp	✓	Bezpłatnie WLR C.8 / bezpłatnie do limitu WLR A w nowotworach złośliwych
	Cyklofosfamid	Endoxan	• PBL	tabl. drażowane 50 mg	Rp	✓
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 200/1000 mg				Lz	✓	Bezpłatnie WLR C.13
Fludarabina	Fludara Oral	• PBL w leczeniu początkowym oraz u pacjentów, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu	tabl. powlekane 10 mg	Rp	✓	Bezpłatnie WLR C.25
	Fludarabine Accord	• PBL u dorosłych pacjentów z wystarczającą rezerwą szpikową; jako leczenie pierwszego wyboru u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (III/IV wg klasyfikacji Raia, C wg klasyfikacji Bineta) lub I/II w wg klasyfikacji Raia (A/B wg klasyfikacji Bineta), jeżeli u pacjenta występują objawy choroby lub cechy progresji choroby	koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzyknięć i infuzji 25 mg/ml	Rp	x	100%
	Fludarabine Actavis					

STAN NA DZIEŃ: 1 marca 2020 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