

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.00



**WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU  
Z RYTUKSYMABEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW  
Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, KTÓRZY ZOSTALI  
UPRZEDNIO PODDANI CO NAJMNIEJ JEDNEJ TERAPII**



[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

<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>9</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	9
1.2. Uzasadnienie celu analizy .....	9
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b> .....	<b>12</b>
2.1. Definicja .....	12
2.2. Epidemiologia.....	12
2.2.1. Dane światowe.....	12
2.2.2. Dane polskie .....	16
2.2.3. Liczebność populacji docelowej [dane poufne] .....	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 nieprawidłowości genetycznych .....	24
2.6.2. Rokowanie zależne od negatywizacji choroby resztkowej .....	28
2.7. Ocena stopnia zaawansowania choroby .....	32
2.8. Leczenie .....	34
2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii .....	38
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ</b> .....	<b>40</b>
3.1. Kryteria rozpoczęcia terapii PBL i postępowanie w I linii leczenia .....	41
3.2. Postępowanie w kolejnych liniach leczenia .....	41
3.3. Podsumowanie.....	46
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH</b> .....	<b>47</b>
4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny .....	47
4.2. Rekomendacje finansowe .....	49
4.3. Proponowany program lekowy [dane poufne] .....	51
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA</b> .....	<b>53</b>
<b>6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW</b> .....	<b>55</b>
<b>7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO</b> .....	<b>58</b>

7.1. Populacja docelowa .....	58
7.2. Interwencja .....	58
7.3. Komparatory .....	58
7.4. Punkty końcowe .....	58
7.5. Metodyka badań .....	58
<b>8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW .....</b>	<b>59</b>
8.1. Wenetoklaks .....	59
8.2. Rytuksymab .....	61
8.3. Ibrutynib .....	63
8.4. Bendamustyna .....	65
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>68</b>
<b>10. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>75</b>
<b>ANEKS A. DODATKOWE MATERIAŁY .....</b>	<b>77</b>
A.1. Ocena skuteczności leczenia .....	77
A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny .....	79
A.3. Materiały dodatkowe do opisu aktualnej praktyki klinicznej w Polsce .....	82

## Indeks skrótów

<b>AHS</b>	Kanadyjska instytucja zapewniająca opiekę zdrowotną w prowincji Alberta ( <i>Alberta Health Services</i> )
<b>ALEM</b>	Alemtuzumab
<b>Allo-HSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Auto-HSCT</b>	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>B-PLL</b>	Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa ( <i>B cell Prolymphocytic Leukemia</i> )
<b>BCL-2</b>	Białko antyapoptotyczne BCL-2 ( <i>B-cell Lymphoma 2</i> )
<b>BCR</b>	Receptor limfocytów B ( <i>B-cell Receptor</i> )
<b>BCRi</b>	Inhibitor receptora limfocytów B ( <i>B-cell Receptor inhibitor</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BEND</b>	Bendamustyna
<b>BTK</b>	Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona ( <i>Bruton's tyrosine Kinase Inhibitor</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CCR</b>	Schemat chemioterapii złożony z kladrybiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
<b>CIT</b>	Chemoimmunoterapia
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CLL4</b>	Akronim badania ( <i>Chronic Lymphocytic Leukemia 4</i> )
<b>CMV</b>	Cytomegalowirus

<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita ( <i>Complete Response</i> )
<b>CTCAE</b>	Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>Del17p</b>	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
<b>ECOG</b>	Skala sprawności chorego wg ECOG ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicine Agency</i> )
<b>EBMT</b>	Europejska Grupa Przeszczepiania Krwi i Szpiku ( <i>European Society of Blood and Marrow Transplantation</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FCR</b>	Schemat chemioimmunoterapii złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
<b>FISH</b>	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> ( <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> )
<b>GCLLSG</b>	Akronim badania ( <i>German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group</i> )
<b>GLOBOCAN</b>	Akronim projektu ( <i>Globocan Cancer Observatory</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>fr. Haute Autorité de Santé</i> )
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HIV</b>	Wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HDMP</b>	Wysokie dawki metyloprednizolonu ( <i>High-dose Methylprednisolone</i> )
<b>HSCT</b>	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IBR</b>	Ibrutynib
<b>IDE</b>	Idelalizyb
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

*(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)*

<b>IgHV</b>	Geny kodujące zmienne części łańcucha ciężkiego immunoglobulin <i>(Immunoglobulin Variable Heavy Chain)</i>
<b>iwCLL</b>	Międzynarodowe warsztaty CLL <i>(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)</i>
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MCL</b>	Chłoniak z komórek płaszczka <i>(Mantle Cell Lymphoma)</i>
<b>MRD</b>	Choroba resztkowa <i>(Minimal Residual Disease)</i>
<b>mTP53</b>	Mutacja genu TP53
<b>MURANO</b>	Akronim badania klinicznego
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NCCN</b>	Amerykański panel ekspertów <i>(National Comprehensive Cancer Network)</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	Chłoniak nieziarniczny <i>(Non-Hodgkin Lymphoma)</i>
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA <i>(National Institute for Health and Clinical Excellence)</i>
<b>ORR</b>	Ogólna/obiektywna odpowiedź na leczenie <i>(Overall Response Rate)</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite <i>(Overall Survival)</i>
<b>PALG</b>	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
<b>PD</b>	Progresja choroby <i>(Progressive Disease)</i>
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA <i>(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)</i>
<b>PBL</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa <i>(Chronic Lymphocytic Leukemia / CLL)</i>
<b>PCR</b>	Schemat chemioimmunoterapii złożony z pentostatyny, cyklofosfamidu i rytuksymabu

<b>PCR</b>	Reakcja łańcuchowa polimerazy ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression-free Survival</i> )
<b>PLT</b>	Płytki krwi
<b>PR</b>	Odpowiedź częściowa ( <i>Partial Response</i> )
<b>PrL</b>	Program lekowy
<b>PTHiT</b>	Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RIC</b>	Niepełne kondycjonowanie ( <i>Reduced-intensity Conditioning</i> )
<b>RTX</b>	Rytuksymab
<b>TLS</b>	Zespół rozpadu guza ( <i>Tumor Lysis Syndrome</i> )
<b>SD</b>	Stabilna choroba ( <i>Stable Disease</i> )
<b>SEER</b>	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów ( <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka Agencja HTA ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>SMZL</b>	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej ( <i>Splenic Marginal Zone Lymphoma</i> )
<b>SLL</b>	Chłoniak z małych limfocytów B ( <i>Small Lymphocytic Lymphoma</i> )
<b>VEN</b>	Wenetoklaks ( <i>Venetoclax</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )



# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie wenetoklaksu (Venclyxto®, VEN) w połączeniu z rytuksymabem (RTX) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali poddani co najmniej jednej terapii.

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. aktualną praktykę kliniczną w Polsce
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię złożoną z wenetoklaksu i rytuksymabu w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęstszą postacią białaczki diagnozowaną u osób dorosłych, która stanowi 25% do 30% wszystkich białaczek [1–3]. W populacji ogólnej współczynnik zapadalności wynosi 4,2 na 100 tys. rocznie, przy czym w populacji osób starszych (>65 lat) współczynnik ten osiąga wartości ponad 6 razy wyższe [2, 3]. PBL stanowi zróżnicowaną pod względem genetycznym i molekularnym chorobę, co przekłada się na obraz kliniczny i wyniki leczenia. Szczególnie niekorzystnym rokowaniem cechują się chorzy, u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby, a także chorzy z obecnością zaburzeń cytogenetycznych takich jak del17p i/lub mTP53.

Pomimo wprowadzenia w ciągu ostatnich 50 lat różnorodnych opcji terapeutycznych do leczenia PBL, choroba ta u większości pacjentów pozostaje nadal nieuleczalna [4]. Jedyną opcją terapeutyczną dającą szansę na całkowite wyleczenie jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy rodzinnego (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), przy czym biorąc pod uwagę obraz kliniczny choroby (mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ok 70 lat), a także powikłania post-proceduralne metoda ta stanowi postępowanie terapeutyczne jedynie dla nielicznej grupy pacjentów [2, 5–7]. Ostatnie lata przyniosły zdecydowany postęp w leczeniu

pacjentów z PBL. Zarejestrowano nowe leki m.in. inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B (BCRi – ibrutynib, idelalizyb) oraz inhibitor białka antyapoptotycznego Bcl-2 – wenetoklaks, o zupełnie odmiennych mechanizmach działania, niż stosowana dotychczas chemioterapia czy immunochemioterapia. Monoterapia ww. lekami stała się prawdziwym przełomem w leczeniu PBL, głównie z uwagi na istotne klinicznie korzyści wśród pacjentów z nawrotem choroby lub opornością na stosowane wcześniej schematy leczenia, a także wśród chorych z delecją chromosomu 17p (del17p) i/lub mutacją genu TP53 (mTP53). Terapie te hamują szlaki prowadzące do rozwoju choroby i są lepiej tolerowane przez pacjentów starszych, z dodatkowymi obciążeniami.

Wenetoklaks został dopuszczony do obrotu na terenie Europy 5 grudnia 2016 r. przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicine Agency*) we wskazaniu obejmującym leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych po niepowodzeniu terapii BCRi, po czym wskazanie rejestracyjne zostało dwukrotnie poszerzone - najpierw w listopadzie 2018 roku, co umożliwiło stosowanie tego leku w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii [8], a następnie w marcu 2020 roku, co umożliwiło stosowanie wenetoklaksu w terapii skojarzonej z obinutuzumabem w I linii leczenia chorych z PBL. Leczenie chorych z PBL z wykorzystaniem wenetoklaksu stanowi terapię o istotnym znaczeniu z punktu widzenia zdrowotności społeczeństwa, czego potwierdzeniem były przyspieszone procedury rejestracyjne, a także status tzw. terapii przełomowej (*breakthrough therapy*), przyznawany przez agencje regulatorowe jedynie interwencjom charakteryzującym się znacznymi korzyściami klinicznymi w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych dedykowanych poważnym lub zagrażającym życiu schorzeniom [13, 14].

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu (ocenianej interwencji) potwierdzono w ramach randomizowanego badania klinicznego III fazy (MURANO), o wysokiej wiarygodności, w którym wykazano, że stosowanie wenetoklaksu i rytuksymabu w populacji pacjentów z oporną/nawrotową PBL przyczynia się do poprawy rokowania w zakresie przeżycia całkowitego niezależnie od obecności zaburzeń cytogenetycznych. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 48 mies., mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 52,3 mies., natomiast mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Po 48 miesiącach obserwacji, przy życiu pozostało odpowiednio 86% chorych w grupie terapii skojarzonej wenetoklaksem i rytuksymabem. Ponadto, u większości pacjentów (88%) odnotowano wysoki współczynnik negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) we krwi obwodowej [9]. Oznacza to, że stosowanie ww. terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu pozwala uzyskać głęboką i trwałą odpowiedź na leczenie u pacjentów o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Dodatkową zaletą wnioskowanej terapii jest arbitralnie określony czas trwania leczenia wynoszący 2 lata (przykładowo terapię z wykorzystaniem ibrutynibu – jednej ze skutecznych opcji terapeutycznych w PBL prowadzi się nawet po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności).

Wysoka skuteczność wnioskowanej terapii w oparciu o wyniki badania MURANO stanowiła podstawę do wydania przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w lipcu 2019 r. dwóch pozytywnych opinii w sprawie finansowania terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL [10, 11], przy czym finansowanie ocenianej interwencji zostało ograniczone do dwóch subpopulacji, tj. pacjentów z oporną/nawrotową PBL z del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0-1 oraz pacjentów bez del17p lub/i mTP53 w stanie sprawności ECOG 0–1 i stwierdzoną opornością lub tzw. nawrotem wczesnym PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii (populacja zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego) [12]. Oznacza to, że nie udało się zaspokoić całkowicie potrzeb terapeutycznych wszystkich pacjentów z PBL, i wciąż istnieje grupa chorych pozbawionych dostępu do wnioskowanej terapii. Są to m.in. pacjenci bez del17p i/lub mTP53, u których nawrót choroby nastąpił po upływie 24 mies., pacjenci w stanie sprawności ECOG >1 oraz pacjenci, którzy uprzednio byli leczeni innymi opcjami terapeutycznymi niż chemoimmunoterapia. Jednocześnie w świetle dostępnych dowodów naukowych korzyści z wnioskowanej interwencji odnoszą wszyscy pacjenci z nawrotową lub oporną PBL (niezależnie od stanu sprawności, linii leczenia, rodzaju terapii oraz czasu wystąpienia nawrotu), a nie tylko grupa aktualnie objęta programem lekowym. Z medycznego punktu widzenia oznacza to, że terapia złożona z wenetoklaksu i rytuksymabu powinna być zapewniona wszystkim pacjentom posiadającym wskazania medyczne. W związku z powyższym w niniejszej analizie rozważano populację obejmującą dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali poddani co najmniej jednej terapii (populacja zgodna z aktualnym wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Venclyxto®).

Podsumowując, finansowanie terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu u dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii, zapewni wszystkim pacjentom kwalifikującym się do ww. leczenia dostęp do wysoce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej oraz umożliwi im leczenie zgodne z międzynarodowymi standardami i aktualną wiedzą medyczną.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

**Przewlekła białaczka limfocytowa** – PBL (*chronic lymphocytic leukemia (CLL)*, ICD-10: C91.1) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarnicznych (*non-Hodgkin lymphomas/NHL*), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziona w wyniku upośledzonego procesu apoptozy [13].

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku, PBL definiuje się poprzez następujące kryteria diagnostyczne:

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie  $\geq 5,0 \times 10^9/l$  we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływowej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkim 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

#### 2.2.1. Dane światowe

Światowe dane epidemiologiczne przedstawiono głównie w oparciu o wyniki zebrane w ramach projektu GLOBOCAN dla białaczek ogółem (ICD-10: C91–C95) oraz 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]. Największą 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 rozpoznano u 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 rozpoznawana jest w przedziale 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] Współczynnik zapadalności utrzymywał się na względnie stałym poziomie w latach 1975–1995, natomiast na początku XXI wieku obserwowano 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.

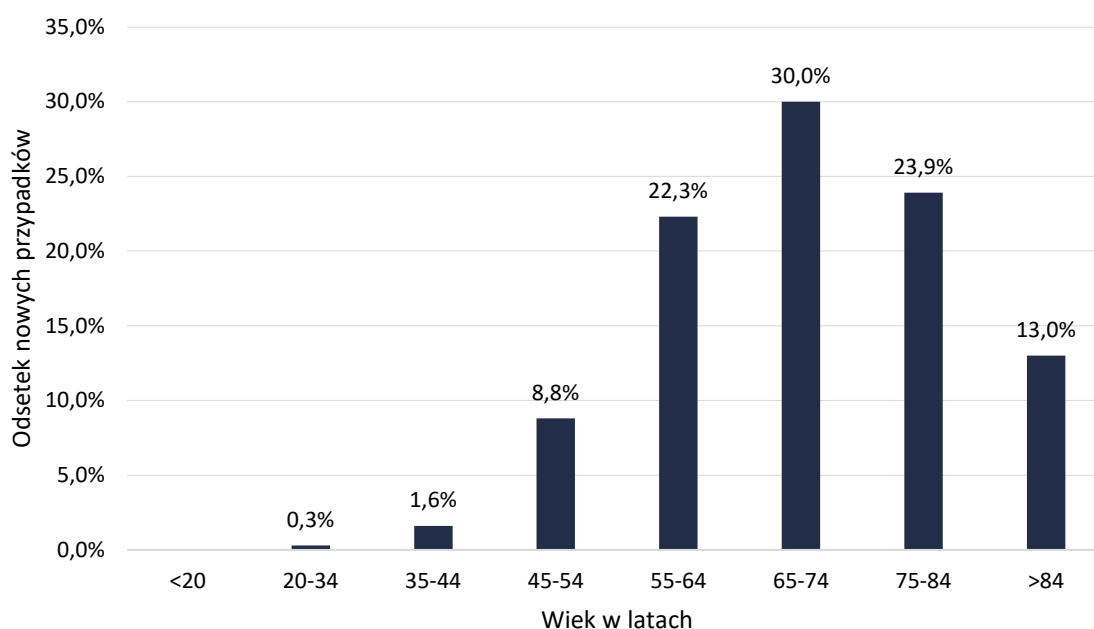
### **Umieralność**

Według danych GLOBOCAN, w 2018 roku z powodu białaczek zmarło ponad 309 tys. osób, a współczynnik śmiertelności 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].

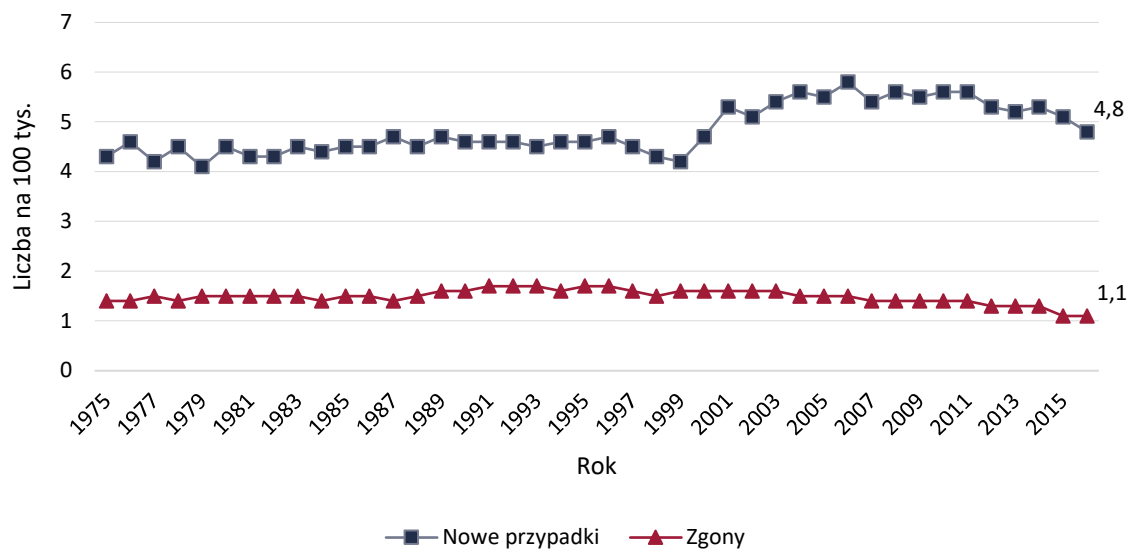
W ciągu ostatnich lat na świecie obserwuje się wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów z rozpoznaniem PBL. Dane z amerykańskiego rejestru SEER wskazują, że w ciągu 3 ostatnich dekad odsetek 5-letnich przeżyć zwiększył się o ponad 19 pp., tj. z 68,1% w roku 1975 r. – do blisko 87,2% w 2010 roku (Wykres 3) [34]. Podobnie w krajach Europy Północnej, odsetek ten w ciągu 1 dekady zwiększył się o blisko 8 pp., 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].

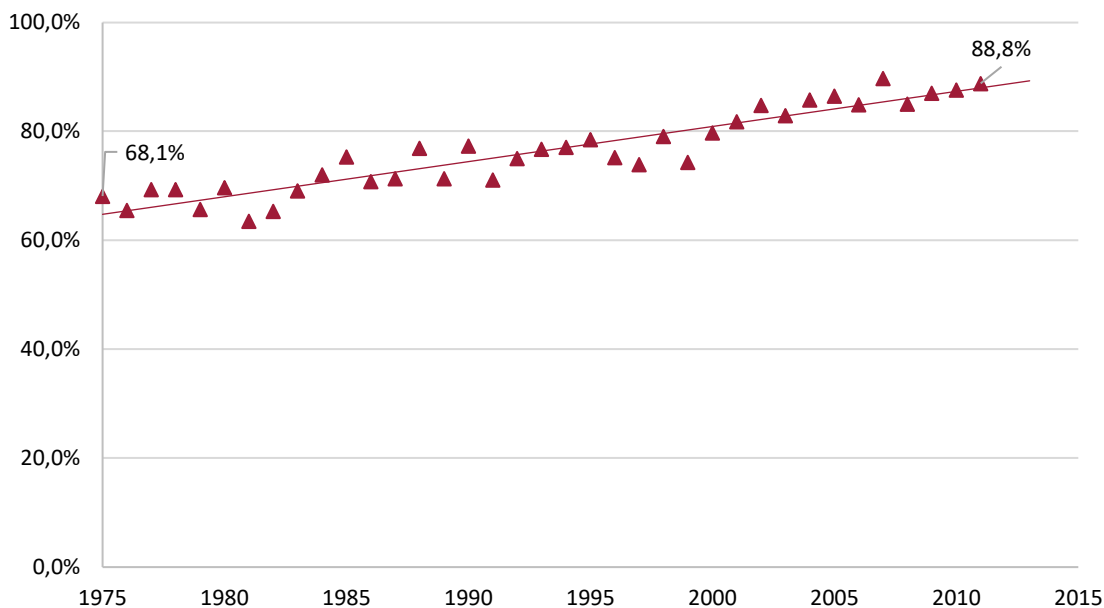
**Wykres 1.**  
**Wiek pacjentów w momencie diagnozy PBL na podstawie danych SEER [34]**



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

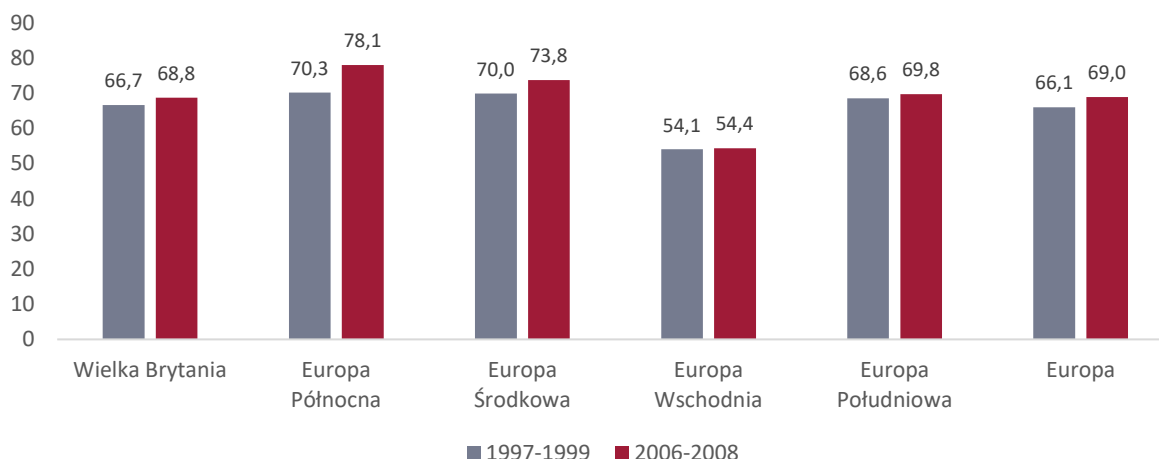


**Wykres 3.**  
**Przeżycie 5-letnie u pacjentów z PBL na podstawie danych SEER z lat 1975–2011 [34]**



**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 białaczek 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 w 2017 r. odnotowano 1 284 zgony z powodu białaczki limfocytowej, 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
<b>Mężczyźni</b>	983	3,8 / 100 tys.	708	2,1 / 100 tys.	43,9%	50,5%
<b>Kobiety</b>	818	1,8 / 100 tys.	576	1,0 / 100 tys.	49,1%	54,4%
<b>Ogółem</b>	1 801	-	1 284	-	-	-

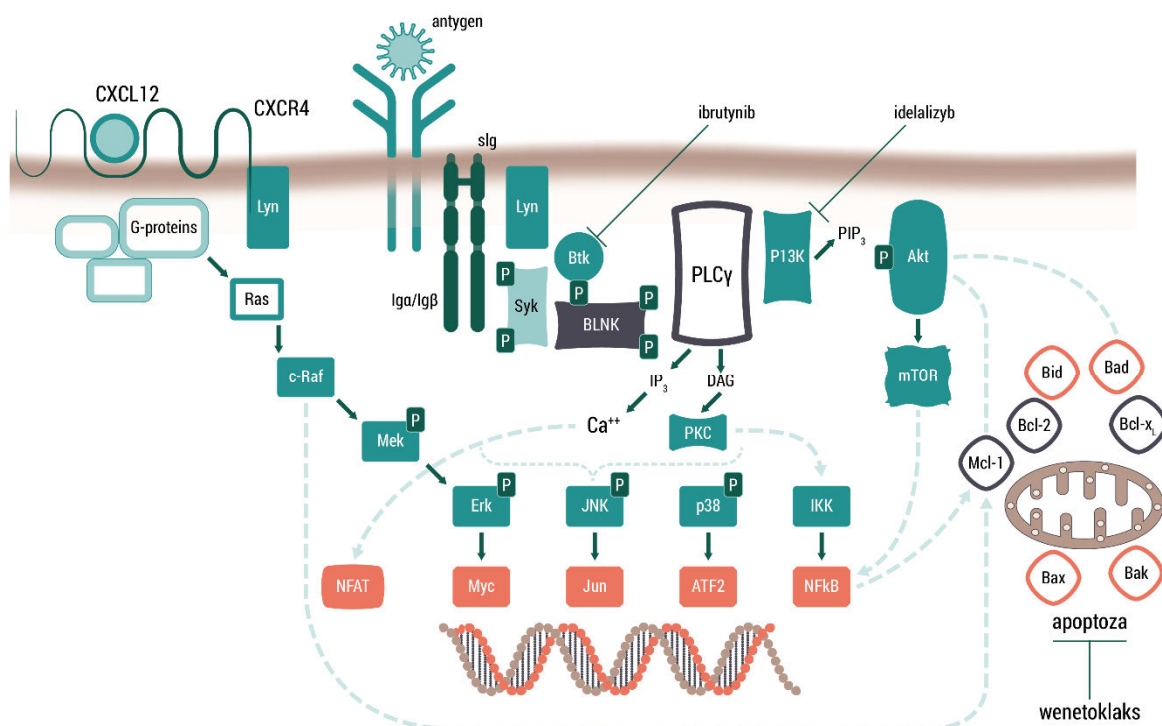
**Tabela 2.**  
Liczba pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce – dane NFZ [41]

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

**Wykres 5.****Krzywa przeżycia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce na podstawie danych NFZ z lat 2012–2015 [41]****2.2.3. Liczebność populacji docelowej [dane poufne]****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])**



Mimo iż etiologia PBL pozostaje nieznana, niemniej jednak wymienia się szereg czynników ryzyka, sprzyjających zachorowaniu na PBL, które można podzielić na 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 chłoniaków nieziarnicznych, 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  $\geq 2$  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
<b>Konieczne do postawienia diagnozy:</b>	
<b>Morfologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa <math>&gt;5 \times 10^9/l</math> przez <math>\geq 3</math> mies. przy braku zdiagnozowanej infekcji</li> <li>• Cytopenia we krwi obwodowej wtórna do zajęcia szpiku przez komórki białaczkowe (zgodnie z klasyfikacją WHO 2016 kryterium niewystarczające do rozpoznania choroby)</li> </ul>
<b>Rozmaz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność zmienionych nowotworowo małych, dojrzałych limfocytów, charakteryzujących się skąpą obwódką cytoplazmy oraz gęstym, grudkowatym jądrem bez widocznych jąderek</li> <li>• Obecność „cieni komórkowych” (<i>smudge cells</i>, <i>Gumprecht nuclear shadows</i>)</li> <li>• Zmienione nowotworowo komórki mogą występować w mieszaninie atypowych limfocytów oraz prolimfocytów stanowiących jednak nie więcej niż 55% limfocytów krwi [45]</li> </ul>
<b>Immunofenotypizacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koekspresja antygenów: CD5+/CD19+/CD20+/CD23+</li> <li>• Słaba ekspresja immunoglobulin (Ig) powierzchniowych: IgM i/lub IgD (rzadziej IgG i IgE)</li> <li>• Słaba ekspresja antygenów CD20 i CD79b w porównaniu do normalnych limfocytów B</li> <li>• Restrykcja lekkiego łańcucha immunoglobulin do kappa lub lambda</li> </ul>
<b>Dodatkowe:</b>	
<b>Badania cytogenetyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FISH w kierunku aberracji chromosomowych, np. del17p</li> <li>• Analiza molekularna w celu wykrycia mutacji genu IgHV</li> </ul>
<b>Inne badania laboratoryjne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekspresja antygenów ZAP-70 i CD38 na powierzchni limfocytów</li> <li>• Stężenie markerów sCD3, kinazy tymidynowej, <math>\beta 2</math>-mikroglobuliny</li> </ul>

Badanie	Wynik badania
<b>Badania bioptyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsja aspiracyjna: prawidłowa lub zwiększona komórkowość szpiku, zwiększony odsetek limfocytów (zwykle &gt;30%)</li> <li>• Trepanobiopsja: nacieki o charakterze guzkowym, śródmiąższowym, rozlanym lub mieszanym</li> </ul>
<b>Badania serologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W celu potwierdzenia lub wykluczenia zakażeń wirusowych, np. zapalenia wątroby typu B i C, CMV, HIV</li> </ul>
<b>Badania obrazowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania ultradźwiękowe lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej</li> </ul>

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 płaszczu (*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 umożliwia wykluczenie innych chorób limfoproliferacyjnych, takich jak MCL, SMZL oraz B-PLL [14]. 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
<b>CD19</b>	+	+	+	+	+
<b>CD5</b>	+	+	+	+/-	+/-
<b>CD20</b>	<i>dim</i>	<i>dim</i>	+	+	+
<b>CD23</b>	+	+	-	+/-	-
<b>FMC7</b>	-	-	+	+/-	+
<b>CD200</b>	+	+	-	+/-	+/-
<b>łańcuch lekki</b>	<i>dim</i>	<i>bright</i>	<i>bright</i>	<i>bright</i>	<i>bright</i>
<b>łańcuch ciężki</b>	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].

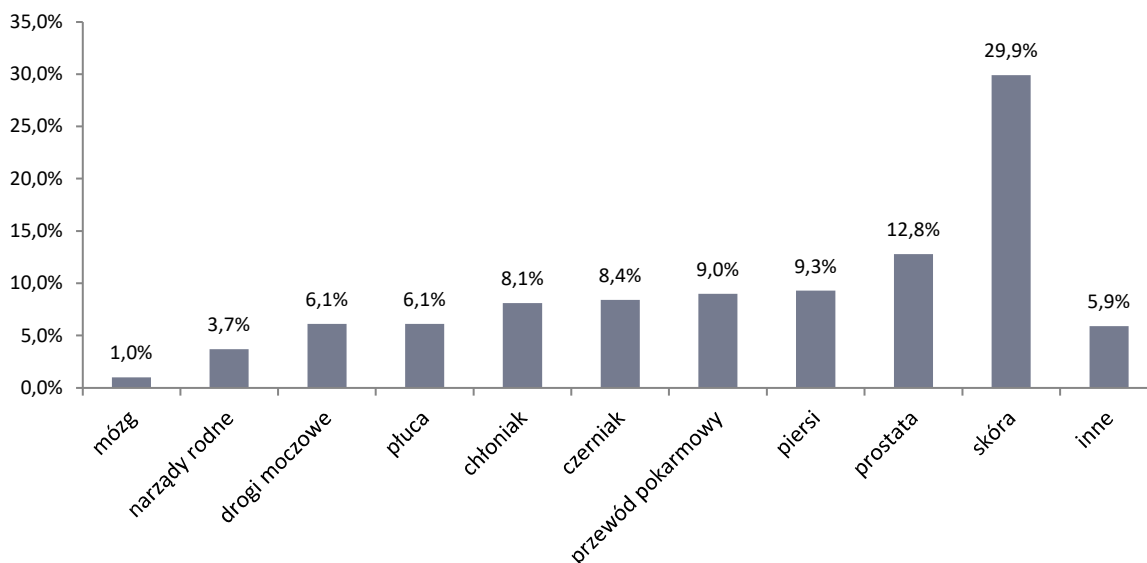
Najczęstszymi powikłaniami PBL są infekcje, które u blisko połowy chorych stanowią bezpośrednią przyczynę zgonu. Ryzyko wystąpienia infekcji jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku, intensywnie przeleczonych czy z chorobami współtowarzyszącymi [2]. Jednocześnie większość dostępnych i stosowanych 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 heterogeny przebieg choroby, rokowanie w PBL uzależnione jest od różnych czynników, które zwyczajowo dzieli się na trzy główne kategorie: związane z pacjentem, związane z chorobą oraz związane z leczeniem (Tabela 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 zaburzeń cytogenetycznych 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	Stopień zaawansowania choroby	Rodzaj leczenia i odpowiedź na leczenie
Płeć	Obecność nieprawidłowości cytogenetycznych i biomarkerów	Toksyczność terapii
Sprawność ogólna	Progresja choroby	Obecność choroby resztkowej
Obecność chorób współtowarzyszących		

### 2.6.1. Rokowanie zależne od nieprawidłowości genetycznych

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

Niewątpliwie przełomowa pod tym względem okazała się praca Döhnera i wsp. z 2000 roku, w ramach której za pomocą metody FISH zidentyfikowano nieprawidłowości chromosomalne oraz ustalono ich znaczenie prognostyczne [62]. Obecność aberracji chromosomowych potwierdzono u 82% (268/325 pacjentów) chorych z PBL (248/325 to pacjenci wcześniej nieleczeni). Najczęściej obserwowano del13q, nieco rzadziej del11q, trisomię 12 i del17p. Mediana przeżycia dla całej badanej populacji wynosiła 108 mies., przy czym wykazano silną korelację pomiędzy czasem przeżycia pacjentów a rodzajem nieprawidłowości chromosomalnej. Najlepsze rokowanie dotyczyło pacjentów z del13q, nieco gorsze było dla trisomii 12 oraz dla prawidłowego kariotypu, natomiast najgorszą prognozę mieli chorzy z del17p (Tabela 6, Wykres 7). Dodatkowo wykazano, iż chorzy z del17p oraz del11q charakteryzowali się cięższym przebiegiem i bardziej zaawansowaną postacią choroby niż pozostali pacjenci. Przebiegowi choroby u pacjentów z del17p na ogół towarzyszyły objawy takie jak: gorączka, nocne poty czy utrata masy ciała oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych [62].

Szczególnie niekorzystne rokowanie pacjentów obciążonych del17p potwierdzają wyniki innej pracy opublikowanej w 2011 roku przez Badoux i wsp., którzy dokonali oceny skuteczności terapii FCR u 284 pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych opcji terapeutycznych. Oszacowana w badaniu mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) dla populacji uwzględnionej w badaniu wynosiła odpowiednio 46,7 mies. i 20,9 mies., przy czym znacznie gorsze wyniki obserwowano u pacjentów obciążonych niekorzystnymi nieprawidłowościami chromosomalnymi, w tym zwłaszcza z del17p, w przypadku której mediana OS wynosiła 10 mies., a mediana PFS – 5 mies. (Wykres 8) [63].

W badaniu CLL4 wykazano, że pacjenci z mutacją TP53 cechują się gorszym rokowaniem zarówno pod względem przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji. Mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych obciążonych mutacją TP53 była znamienne niższa niż u osób bez tej mutacji (29,2 mies. vs 84,6 mies.;  $p < 0,001$ ). Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 23,3 mies. vs 62,2 mies. ( $p < 0,001$ ) [64].

Pojawienie się leków celowanych, takich jak wenetoklaks czy ibrutynib w terapii PBL, w sposób znaczący poprawiło rokowanie pacjentów także z obecnością zaburzeń cytogenetycznych (w tym w del17p i/lub mTP53), dlatego obecnie większość z nich nie stanowi już niekorzystnego czynnika rokowniczego [65].



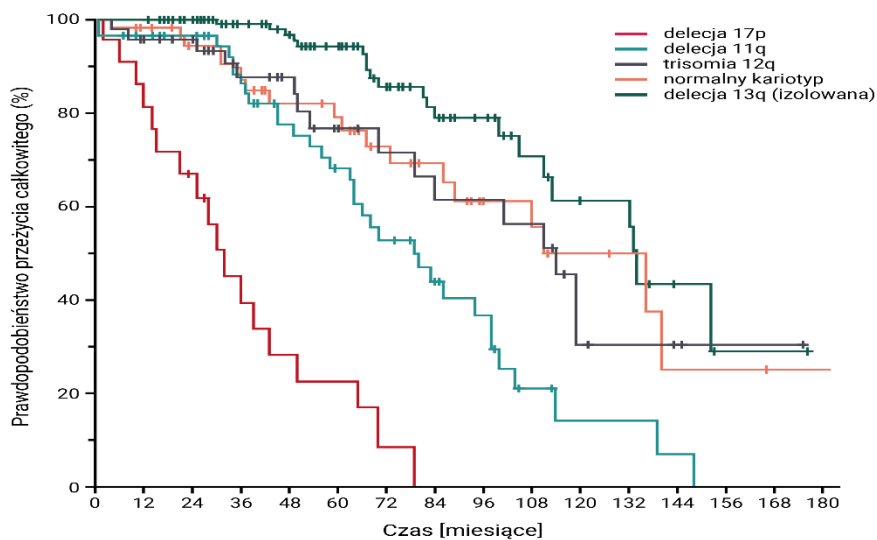
**Tabela 6.**  
**Hierarchiczny model aberracji chromosomowych na podstawie pracy Döhnera 2000 [62]**

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

NR – Nie osiągnięto

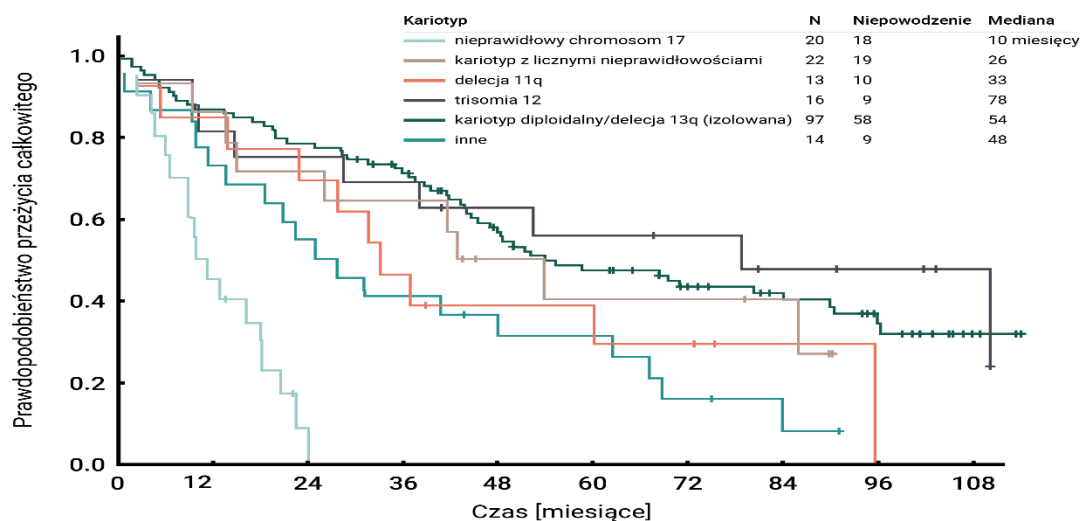
\*Powyższe kategorie zdefiniowano jako: pacjenci z del17p, pacjenci z del11q, ale bez del17p, pacjenci z trisomią 12q, ale bez del17p i del11q, pacjenci z prawidłowym kariotypem, pacjenci z del13q – postać izolowana, pacjenci z różnymi nieprawidłowości, których nie udało się przyporządkować do wcześniej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

**Wykres 7.**  
**Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL w większości wcześniej nieleczonych z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Döhner 2000 [62]**



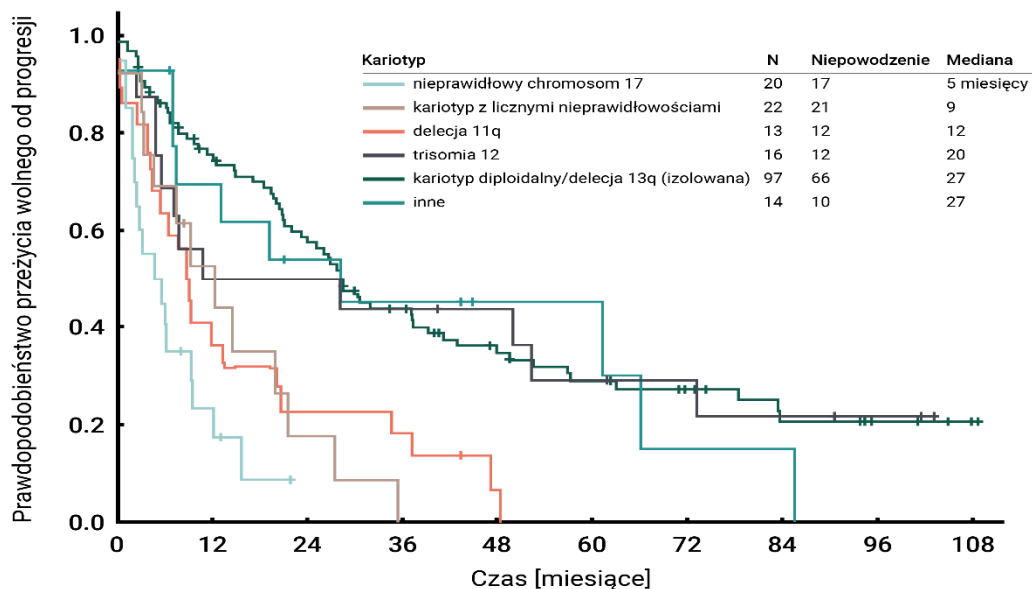
**Wykres 8.**

**Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL leczonych FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [63]**

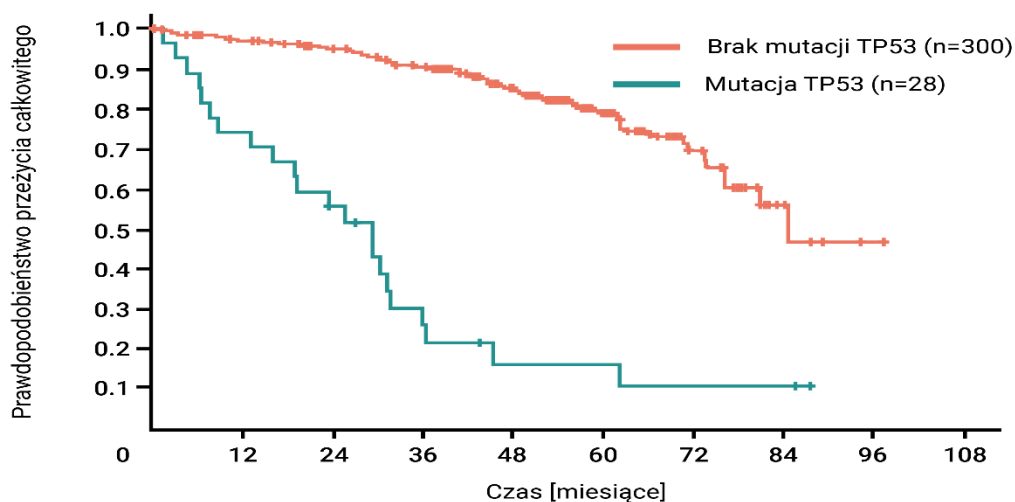


**Wykres 9.**

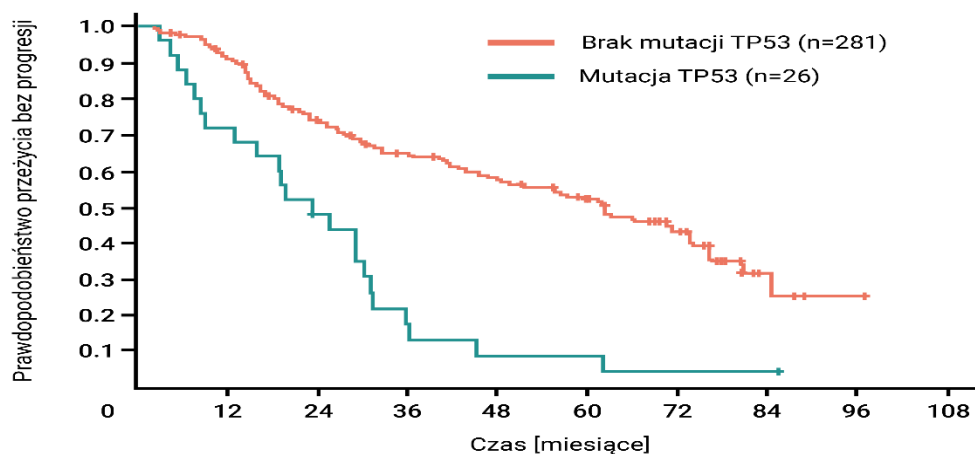
**Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PBL leczonych FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [63]**



**Wykres 10.**  
**Krzywa przeżycia całkowitego u pacjentów z PBL w zależności od obecności mutacji TP53 na podstawie pracy Zenz 2010 [64]**



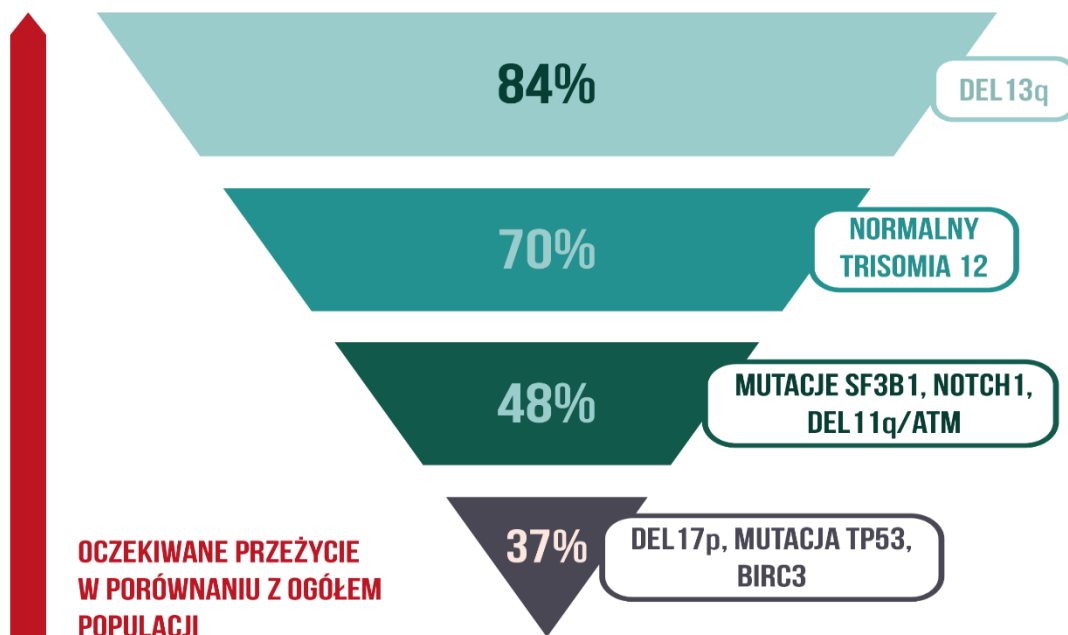
**Wykres 11.**  
**Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PBL w zależności od obecności mutacji TP53 na podstawie pracy Zenz 2010 [64]**



Obok opisanych powyżej nieprawidłowości genetycznych należy wymienić także obecność mutacji punktowych: NOTCH1, SF3B1, BIRC3, ATM; markerów immunofenotypowych: ZAP-70, CD38 oraz brak mutacji genów IgHV, które korelują z pogorszeniem rokowania pacjentów z PBL (Rysunek 2).

**Rysunek 2.**

**Przewidywany czas przeżycia pacjentów z PBL z uwzględnieniem mutacji i aberracji cytogenetycznych w porównaniu z populacją ogólną. Przewidywany czas przeżycia oszacowano w 10-letniej perspektywie [66]**



**2.6.2. Rokowanie zależne od negatywizacji choroby resztkowej**

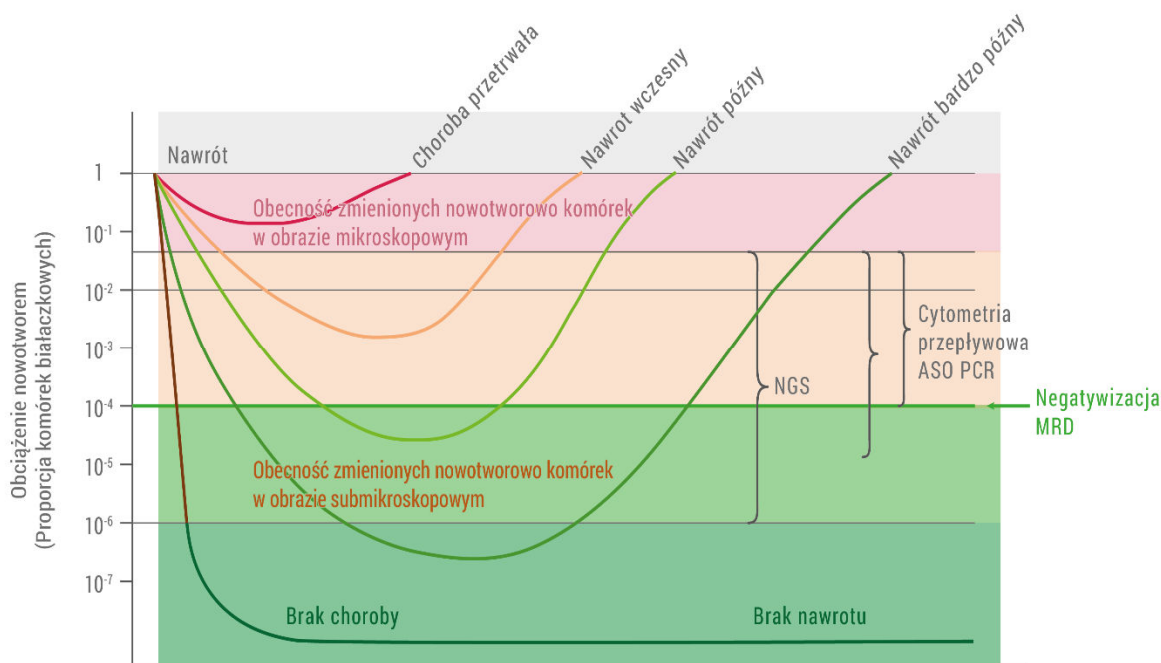
Istotnymi wskaźnikami prognostycznymi dla dalszego rokowania pacjentów są parametry molekularne, ze szczególnym uwzględnieniem obecności minimalnej choroby resztkowej (MRD), którą ocenia się u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. Minimalna choroba resztkowa wg iwCLL 2018 definiowana jest 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 (<math>10^{-4}</math>) (Wykres 12). Autorzy **aktualnych wytycznych (iwCLL 2018, NCCN 2020) oraz EMA potwierdzają znaczenie negatywizacji MRD jako ważnego czynnika prognostycznego oraz niezależnego wyznacznika skuteczności leczenia [67–69].** 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 [70]. Powyższe stanowisko uzasadniają wyniki licznych badań zarówno obserwacyjnych, jak i eksperymentalnych, w których wykazano, że negatywizacja MRD koreluje z poprawą rokowania w odniesieniu do PFS, jak i OS, a zależność tę obserwowano zarówno w jedno-, jak i wieloczynnikowych analizach (Tabela 7, Wykres 13, Wykres 14, Wykres 15).

Szereg wyników pochodzących z badań retrospektywnych i prospektywnych dedykowanych PBL wskazuje, że negatywizacja MRD, silniej aniżeli uzyskanie CR, koreluje z przeżyciem wolnym od

progresji (PFS), niezależnie od linii leczenia, rodzaju terapii oraz innych poznanych czynników prognostycznych [71–75]. Opublikowane dotąd badania jednoznacznie wskazują na związek między negatywizacją MRD a poprawą PFS. Dane dotyczące korelacji MRD(-) z poprawą OS w niektórych badaniach nie zostały potwierdzone, przy czym głównym powodem może być zbyt krótki okres obserwacji w badaniach dedykowanych temu zagadnieniu (Tabela 7, Wykres 7) [72, 76, 77]. Również wyniki metaanalizy Dimier 2017, opracowanej na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych fazy III u pacjentów chorych na PBL, potwierdziły istnienie istotnej statystycznie zależności między MRD(-) w krwi obwodowej a wydłużeniem PFS. Zaobserwowano bowiem, że wraz ze wzrostem różnicy w odsetkach odpowiedzi MRD(-) pomiędzy ramionami badań następuje obniżenie parametru względnego ryzyka progresji lub zgonu ( $p = 0,008$ ). Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła użyteczność analizy statusu MRD w odpowiedzi na leczenie na przewidywanie PFS [78].

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 [79] oraz stanowiska ERIC [80]**



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

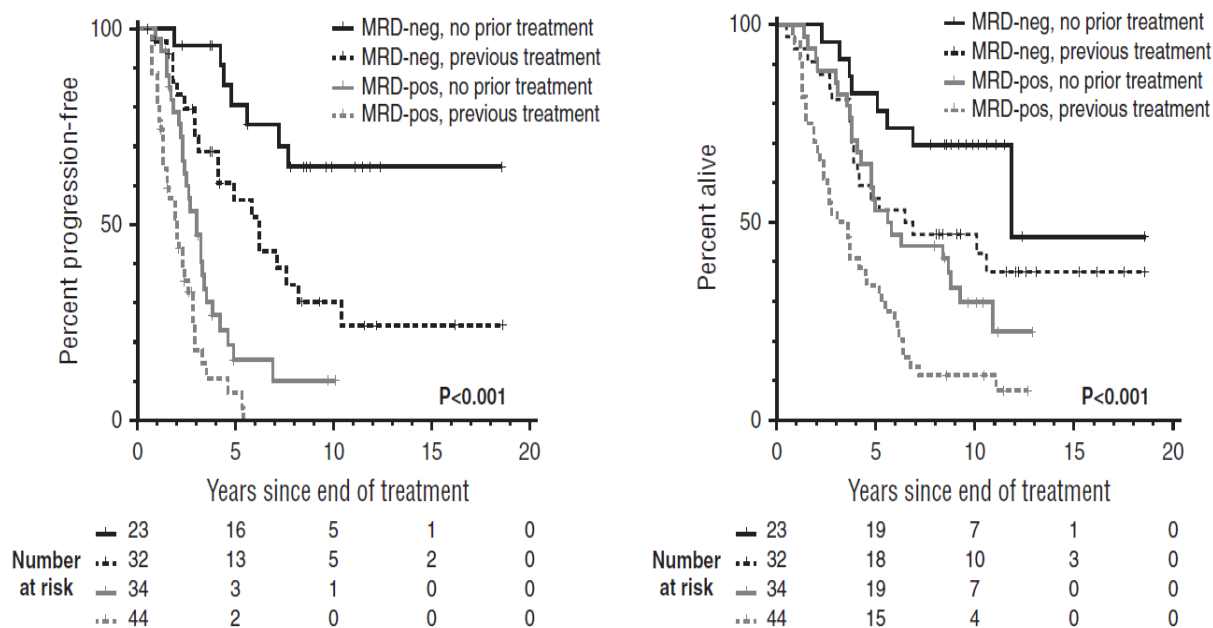
**Tabela 7.**  
**Badania przedstawiające związek parametru MRD z PFS oraz OS w opornej lub nawrotowej PBL**

Badanie	Metodyka	N	Terapia	Wnioski
<b>Stilgenbauer 2018 [81]</b>	badanie kliniczne fazy II	158	VEN	Status MRD(-) w krwi obwodowej był związany ze zwiększeniem odsetka pacjentów z PFS po 18 mies. od określenia statusu MRD(-) (78% vs 51%)
<b>Wierda 2017 [77]</b>	badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	306	Leczenie II linii, w tym terapie celowane	Prawdopodobieństwo PFS było znacząco wyższe u pacjentów z MRD(-) (p<0,05); brak wpływu MRD(-) na OS.
<b>Vargese 2017 [73]</b>	badanie jednoramienne	47	ALEM	Status MRD(-) we krwi obwodowej i szpiku kostnym uzyskany w ciągu 6 mies. był znacząco związany z poprawą 5-letniego PFS (78% vs 39% (p=0,010)) oraz OS (89% vs 64%; (p=0,029)).
<b>Jones 2017 [82]</b>	badanie kliniczne fazy II	91 <sup>a</sup>	VEN	Status MRD(-) w krwi obwodowej był istotnie statystycznie związany z wydłużeniem mediany PFS (p=0,021).
<b>Kwok 2016 [72]</b>	badanie retrospektywne	76	różne	Status MRD(-) był znacząco związany z poprawą 10-letniego PFS (30% vs 0%, p<0,001) oraz OS (47% vs 11%; p<0,001).
<b>Fraser 2016 [83]</b>	badanie RCT fazy III	578	IBR + BEND + RTX BEND + RTX	Odsetek pacjentów z 2-letnim PFS był większy u pacjentów z MRD(-) w szpiku kostnym (91,5% vs 75,0%).
<b>Appleby 2016 [84]</b>	badanie prospektywne	52	FCR	Status MRD(-) był istotnie związany z wydłużeniem mediany PFS (p < 0,0002).
<b>Pettitt 2012 [76]</b>	badanie jednoramienne	22	ALEM + MP	Status MRD(-) w szpiku kostnym był skorelowany ze znaczącym wydłużeniem mediany PFS (p = 0,009).
<b>Lew 2020 [85]</b>	badanie retrospektywne	62	VEN VEN+RTX	Status MRD(-) we krwi obwodowej był związany z wydłużeniem mediany czasu do progresji (NR vs 55 mies., p = 0,0053) oraz przeżycia całkowitego (NR vs 82 mies., p = 0,033). Status MRD(-) w szpiku kostnym był skorelowany z wydłużeniem mediany czasu do progresji (NR vs 58 mies., p = 0,032) i tendencją w kierunku wydłużania przeżycia całkowitego (NR vs 82 mies., p = 0,107).

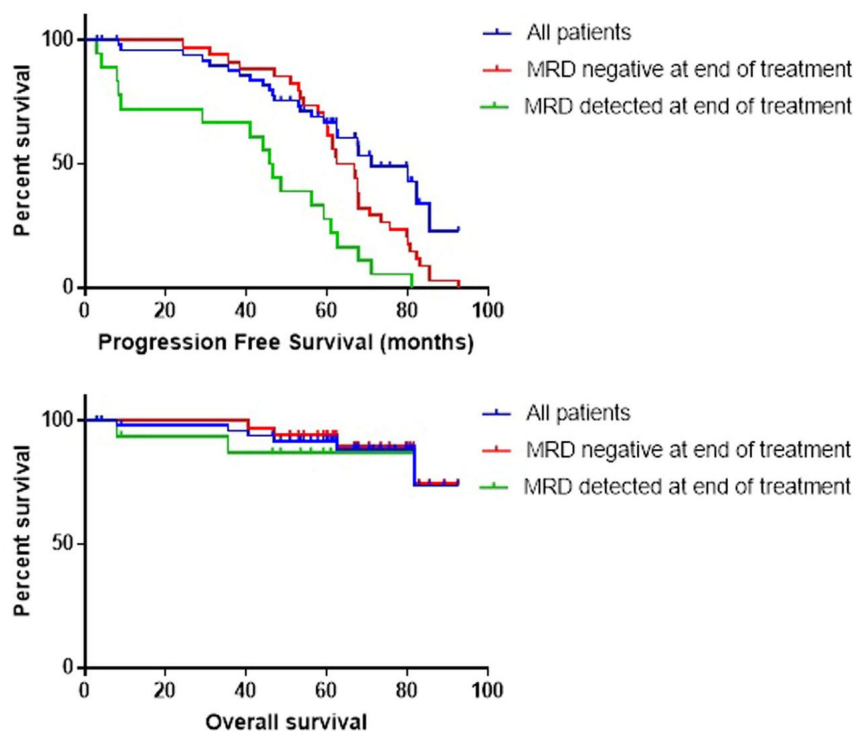
ALEM – alemtuzumab; BEND – bendamustyna; FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; IBR – ibrutynib; MP – metyloprednizolon; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks

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

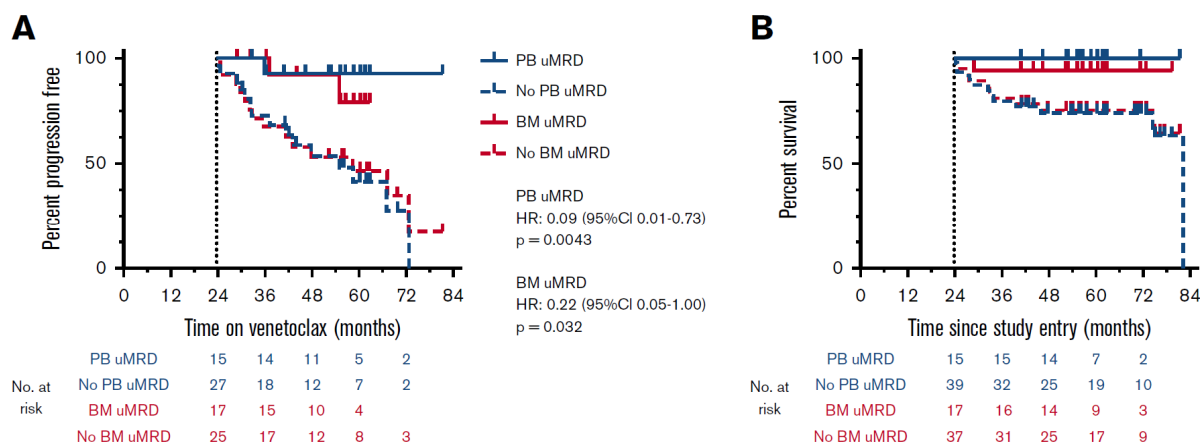
**Wykres 13.**  
**Krzywa PFS i OS w zależności od statusu MRD oraz linii leczenia – na podstawie Kwok 2016 [72]**



**Wykres 14.**  
**Krzywa PFS i OS w zależności od statusu MRD – na podstawie pracy Appleby 2016 [84]**



**Wykres 15.**  
**Krzywa PFS i OS w zależności od statusu MRD i rodzaju MRD (krew obwodowa, szpik kostny) – na podstawie Lew 2020 [85]**



## 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 8). Ocena stopnia zaawansowania stanowi najważniejsze kryterium decydujące o rozpoczęciu leczenia (Tabela 9). 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 16) [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 10) [86]. Oszacowane wg tej skali 5-letnie przeżycie wynosi 95% w grupie niskiego ryzyka, oraz 19% w grupie bardzo wysokiego ryzyka (Wykres 17) [86].



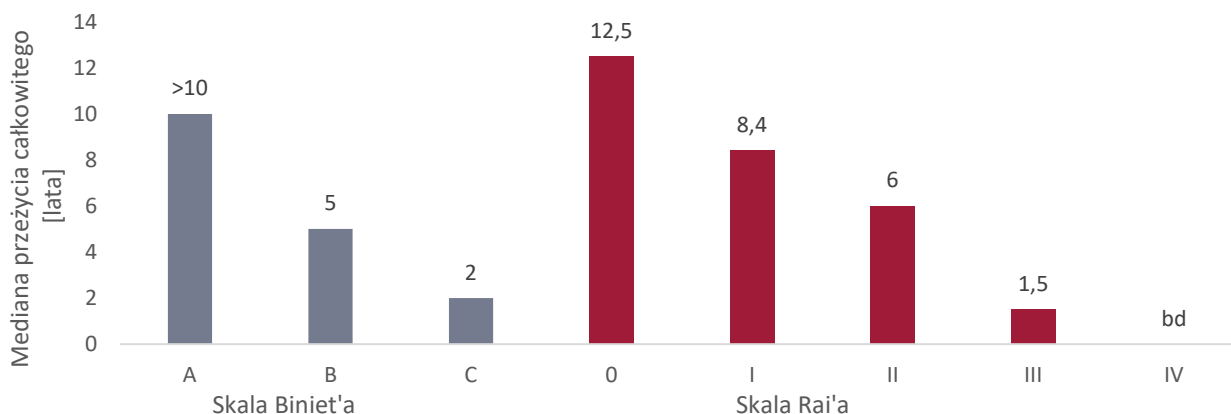
**Tabela 8.**  
**Skale oceny stopnia zaawansowania PBL [2, 87]**

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

**Tabela 9.**  
**Sposób postępowania z pacjentem w zależności od stadium zaawansowania PBL [14]**

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

**Wykres 16.**  
**Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z PBL w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg skali Raia i Biniet'a**



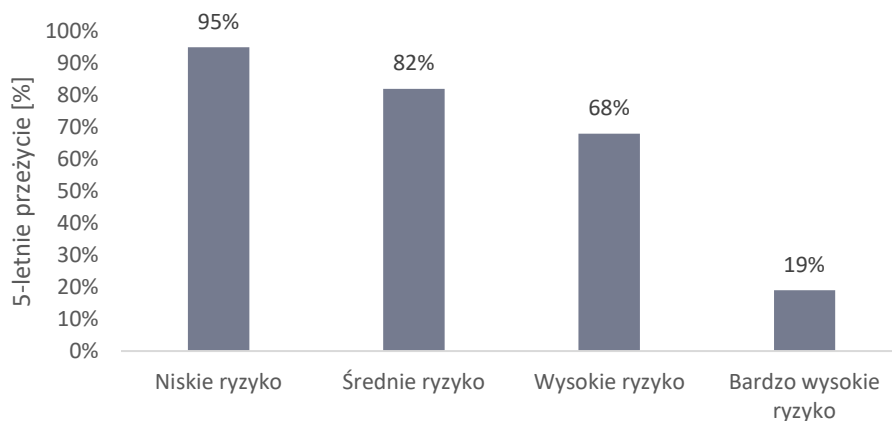
**Tabela 10.**  
**Skala oceny stopnia zaawansowania PBL wg GCLLSG [86]**

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

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

**Wykres 17.**  
**Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL wg skali GCLLSG [86]**



## 2.8. Leczenie

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

- leczenie farmakologiczne:
  - terapia celowana,
  - immunoterapia,

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

Pomimo różnorodnych metod terapeutycznych, obecnie jedyną opcją dającą szansę na całkowite wyleczenie jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, przy czym jest to metoda dostępna jedynie dla nielicznej grupy pacjentów z PBL, 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 11).

**Tabela 11.**  
Zestawienie leków najczęściej stosowanych w leczeniu PBL z podziałem na grupy

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

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

### **Chemioterapia / Chemioimmunoterapia**

Chemioterapia to forma leczenia, w ramach której zniszczeniu ulegają zarówno komórki nowotworowe, jak i zdrowe komórki organizmu, a najistotniejszym ograniczeniem tej formy terapii jest szeroki zakres działań niepożądanych występujących u pacjenta. W ramach chemioterapii najczęściej stosuje się analogi puryn lub leki alkilujące, a także glikokortykosteroidy, rzadziej inne leki, takie jak: dokсорubicyna, 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 [5]. W leczeniu PBL szczególną rolę odgrywa chemioterapia w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi, czyli tzw. chemioimmunoterapia. Wyniki badań klinicznych wskazują na istotny efekt kliniczny połączenia związków chemicznych z przeciwciałami monoklonalnymi – powszechnie stosowanym jest schemat FCR, który uważany jest za złoty standard I linii leczenia młodszych pacjentów z PBL w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współtowarzyszących [5].

### **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 [5].
- *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 [5, 88].

### **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). Należą do nich inhibitory receptorów limfocytów B (BCR, *B-Cell Antigen Receptor*) oraz inhibitory antyapoptotycznego białka BCL-2 (Rysunek 1). Obecnie w leczeniu PBL zarejestrowane są dwie cząsteczki będące inhibitorami BCR: idelalizyb, stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem oraz ibrutinib – stosowany w monoterapii lub terapii skojarzonej z bendamustyną, 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 [5, 89, 90]. Obecnie jedynym zarejestrowanym inhibitorem BCL-2 jest wenetoklaks [8]. Lek ten może być stosowany 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 [8], 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 ogólnie 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

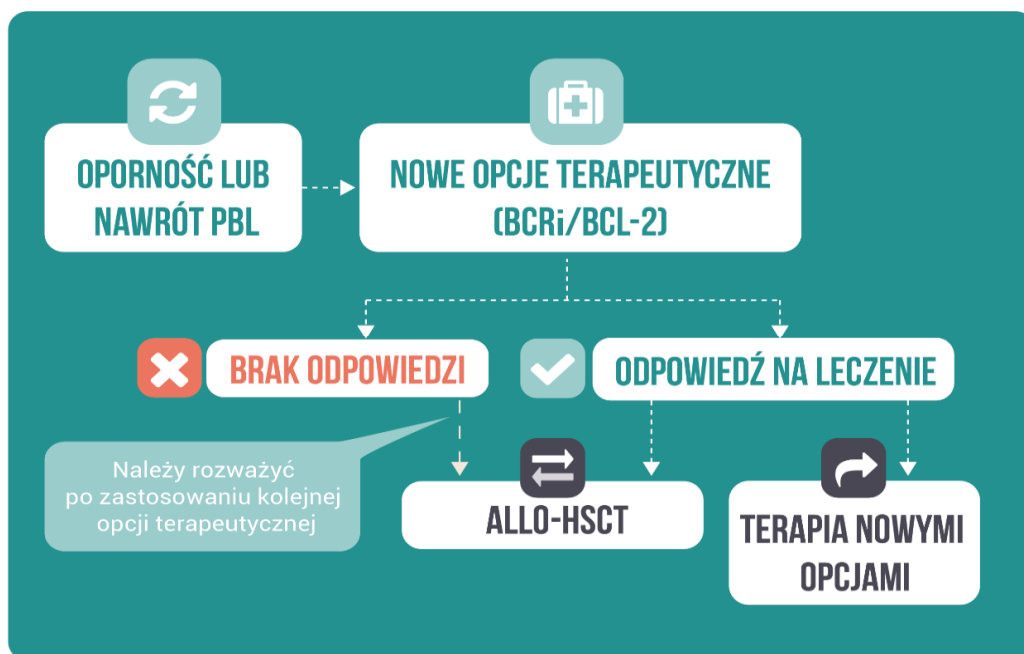
węzłów chłonnych lub zmian nowotworowych zlokalizowanych w miejscach utrudniających funkcjonowanie organizmu [91].

## 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 [6, 92]. Źródłem komórek macierzystych najczęściej jest krew obwodowa lub szpik kostny, rzadziej krew pępowinowa [6, 92]. Wskazanie do HSCT oraz wybór dawcy są określane w oparciu o rozpoznanie, w tym podtyp choroby, czynniki ryzyka, stan ogólny i wiek pacjenta. Uważa się, że allo-HSCT jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną niż auto-HSCT w przypadku leczenia PBL, co wynika z faktu, że wśród przeszczepianych komórek macierzystych nie występują komórki nowotworowe [87, 92–94]. 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 [95]. Za górną granicę wieku dla allo-HSCT przyjmuje się 55 lat, a dla RIC allo-HSCT – 70 lat [2, 6, 92, 96, 97]. 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 [87, 93]. W przypadku uzyskania remisji w trakcie leczenia inhibitorami BCR lub BCL-2 postępowaniem alternatywnym do allo-HSCT jest kontynuacja leczenia (Rysunek 3).

Rysunek 3.

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



## 2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

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

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się:

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

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

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

- ORR (*overall response rate*) – ogólną odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie),
- SD (*stable disease*) – stabilizację choroby,
- PD (*progressive disease*) – progresję choroby [14].

W głównym badaniu klinicznym dla terapii skojarzonej wenetoklaksu z rytuksymabem (MURANO) odpowiedź na leczenie była oceniana wg kryteriów iwCLL z 2008 roku [14]. Szczegółowe kryteria uzyskania poszczególnych typów odpowiedzi na leczenie zamieszczono w Aneksie (Rozdz. A.1).

Dodatkowo w badaniu MURANO jako miernik skuteczności leczenia PBL wykorzystano parametr MRD, określający tzw. chorobę resztkową, czyli obecność niewielkiej – zwykle niewykrywalnej standardowymi metodami diagnostycznymi – liczby komórek nowotworowych u pacjenta w stanie remisji (brak objawów klinicznych choroby), które są główną przyczyną wznowy choroby nowotworowej. Jednocześnie zgodnie z wytycznymi EMA odnośnie projektowania badań klinicznych w zakresie terapii PBL parametr ten stanowi zalecany miernik skuteczności. Oznaczanie statusu MRD wykonuje się w pierwszej kolejności z krwi obwodowej, a w przypadku uzyskania wyniku negatywnego przeprowadza się oznaczenie ze szpiku kostnego. Do oceny statusu MRD wykorzystuje się jedną z dwóch metod – wielokolorową cytometrię przepływową lub ilościową łańcuchową reakcję polimerazy (RQ-PCR – *real-time polymerase chain reaction*); obie są standaryzowane i uznawane przez EMA za właściwe [68]. Szczegóły odnośnie rokowania w PBL zależnego od negatywizacji MRD opisano w Rozdz. 2.6.1.

Wśród związanych z bezpieczeństwem punktów końcowych wyróżnia się:

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

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Event*). Kryteria te umożliwiają odpowiednią klasyfikację i stosowanie prawidłowych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych [98, 99]. Najnowsza wersja kryteriów CTCAE – v. 4.0 została opracowana w 2010 r. i została użyta w głównym badaniu dla wnioskowanej terapii (MURANO).

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się opracowaniem wytycznych praktyki klinicznej w zakresie onkologii i hematoonkologii zidentyfikowano łącznie 15 dokumentów opublikowanych w latach 2001–2020 (Tabela 12). W związku z zakresem analizy problemu decyzyjnego, w niniejszym rozdziale przedstawiono opis zaleceń dotyczących dorosłych chorych z nawrotową lub oporną PBL (chorzy po co najmniej jednej linii leczenia).

**Tabela 12.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu PBL

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>PTOK</b> (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL	2020	[100]
<b>PTHiT/PALG-CLL</b> (Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii/ Polish Adult Leukemia Group-CLL)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL	2014 <sup>a</sup> /2016	[5, 101]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>ESMO</b> (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL i SLL	2015–2017	[87, 93, 102]
<b>NCCN</b> (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL/SLL	na 2020	[69]
<b>AHS</b> (Alberta Health Services)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL	2019	[103]
<b>NICE<sup>b</sup></b> (National Institute for Clinical Excellence)	Zalecenia dotyczące stosowania fludarabiny w II linii leczenia PBL	2001	[104]
	Zalecenia dotyczące stosowania rytuksymabu w leczeniu opornej/nawrotowej PBL	2010	[105]
	Zalecenia dotyczące stosowania idelalazybu w leczeniu PBL	2015	[106]
	Zalecenia dotyczące stosowania brutyn bu w leczeniu PBL	2017	[107]
	Zalecenia dotyczące stosowania wenetoklaksu w leczeniu PBL	2017	[108]
	Zalecenia dotyczące stosowania wenetoklaksu z rytuksymabem w leczeniu PBL	2019	[109]
<b>iwCLL</b> (International Workshop on CLL)	Zalecenia dotyczące diagnostyki, kryteriów rozpoczęcia leczenia, oceny skuteczności terapii oraz leczenia uzupełniającego	2018	[110]

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

b) Brak kompleksowych wytycznych odnośnie leczenia PBL, przedstawiono rekomendację dla poszczególnych opcji terapeutycznych (*Single Technology Appraisal*)



### 3.1. Kryteria rozpoczęcia terapii PBL i postępowanie w I linii leczenia

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 chemioimmunoterapii [5].

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, powinien on pozostać pod obserwacją [110]. W ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów z noworozpoznanym PBL wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie m.in. schematu FCR, BEND + RTX oraz nowoczesnych opcji terapeutycznych takich jak: VEN + OBI, CLB + OBI, IBR w monoterapii czy też terapii skojarzonej z OBI. Z kolei postępowanie w kolejnych liniach leczenia (czyli w przypadku wystąpienia nawrotu lub oporności) uzależnione jest od takich czynników jak: obecność/brak del17p/TP53, czasu jaki upłynął do wystąpienia nawrotu (wyróżnia się nawrót wczesny – do 24-36 mies. od rozpoczęcia poprzedniej terapii i nawrót późny po 24-36 mies. od rozpoczęcia terapii) oraz stanu sprawności ogólnej pacjenta, a także obecności chorób współtowarzyszących [5, 87, 93, 101, 102, 111].

### 3.2. Postępowanie w kolejnych liniach leczenia

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (NICE, AHS, NCCN) zgodne z aktualną wiedzą medyczną u pacjentów z opornością lub nawrotem niezależnie od czasu jego wystąpienia czy obecności zaburzeń cytogenetycznych zalecają, przede wszystkim stosowanie nowoczesnych terapii celowanych. Wśród nich wymieniają terapię złożoną z wenetoklaksu i rytuksymabu (opcja preferowana przez wytyczne AHS, NCCN), ibrutynib, idelalizyb z rytuksymabem, akalabrutynib oraz

duwelizyb. Ponadto w przypadku gdy leczenie inhibitorami BCRi nie powiodło się rekomendowane jest zastosowanie wenetoklaksu w monoterapii. Większość wytycznych praktyki klinicznej wskazuje na zasadność rozważenia udziału pacjenta w badaniu klinicznym (PTHiT, PALG-CLL, PTOK, ESMO, NCCN), a w przypadku pacjentów młodszych, w dobrym stanie (*fit*), znajdujących się w remisji, zalecane jest także rozważenie allo-HSCT (PTHiT, PALG-CLL, PTOK, ESMO, AHS).

W przypadku braku dostępu do terapii celowanych wytyczne praktyki klinicznej wybór terapii uzależniają od takich czynników jak: obecność zaburzeń cytogenetycznych, tj. del17p i/lub mTP53 oraz czas w którym wystąpił nawrót choroby (szczegółowe zalecenia przedstawiono poniżej).

### **Pacjenci bez del17p i/lub mTP53**

U chorych z tzw. **opornością lub nawrotem wczesnym (do 24-36 mies. od rozpoczęcia terapii)** polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTHiT, PALG-CLL, PTOK) w przypadku braku powszechnej dostępności do nowoczesnych opcji terapeutycznych rekomendują stosowanie bendamustyny z rytuksymabem, którą wskazują jako opcję najskuteczniejszą (oprócz leczenia celowanego) u pacjentów po niepowodzeniu schematu FCR (standard terapeutyczny u pacjentów bez del17p i/lub mTP53 w pierwszej linii leczenia), a także HDMP z rytuksymabem. Dodatkowo u pacjentów starszych z obecnością chorób współistniejących wśród opcji możliwych do zastosowania wymieniają również zredukowane schematy FCR i CCR (PTHiT, PALG-CLL).

Z kolei u chorych z tzw. **nawrotem późnym (po 24-36 mies. od rozpoczęcia terapii)** w przypadku braku dostępu do terapii celowanych zalecane jest powtórzenie schematu zastosowanego w I linii leczenia (na ogół FCR) (PTHiT, PALG-CLL, PTOK, ESMO). W wytycznych PTHiT, PALG-CLL zwraca się jednak uwagę, że tolerancja schematu FCR przez pacjentów starszych >70 lat jest istotnie ograniczona, a leczeniu często towarzyszą powikłania infekcyjne, z tego względu w praktyce klinicznej w tej grupie chorych częściej wybiera się bendamustynę z rytuksymabem. Ponadto nowsze wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają stosowanie tego schematu w przypadku nieskuteczności terapii celowanych (AHS, NCCN).

### **Pacjenci z obecnością del17p i/lub mTP53**

Polskie wytyczne praktyki klinicznej w przypadku braku dostępności BCRi u pacjentów z del17p i/lub mTP53 zalecają m.in. HDMP + RTX oraz alemtuzumab<sup>1</sup>, przy czym podkreślano, że cechują się one ograniczoną skutecznością kliniczną w tej grupie chorych.

Szczegółowy opis wytycznych polskich i zagranicznych przedstawiono poniżej (Tabela 13).

<sup>1</sup> Aktualnie produkt wycofany, niezarejestrowany w UE we wskazaniu obejmującym PBL. Na rynku dostępny jest produkt Lemtrada® posiadający rejestrację we wskazaniu obejmującym leczenie stwardnienia rozsianego.

**Tabela 13.**  
**Zalecane schematy leczenia u chorych z PBL bez del17p i/lub mTP53**

Wytyczne	Zalecane schematy w terapii PBL bez del17p i/lub mTP53		Zalecane schematy leczenia w terapii PBL z del17p i/lub mTP53
	Nawrót wczesny do 24. mies. lub oporność:	Nawrót późny po 24. mies.	
<b>PTOK (2020)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brutyn b lub idelalizyb z rytuksymabem</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab (jeśli nie była wcześniej stosowana)</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• wenetoklaks (po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorami BCRi)</li> </ul> <p>Dodatkowo u pacjentów młodszych można rozważyć allo-HSCT, a w każdym przypadku udział w badaniu klinicznym.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• powtórzyć I linię leczenia, tj. FCR lub CCR (ew. w zmniejszonych dawkach)</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab</li> <li>• ibrutynib lub idelalizyb z rytuksymabem</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> </ul> <p>Dodatkowo u wszystkich pacjentów z nawrotem późnym można rozważyć udział w badaniu klinicznym.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutynib lub idelalizyb + rytuksymab</li> <li>• wenetoklaks (w przypadku nieskuteczności BCRi)</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• alemtuzumab</li> <li>• udział w badaniach klinicznych,</li> </ul> <p>Dodatkowo u pacjentów młodszych można rozważyć allo-HSCT, a w każdym przypadku udział w badaniu klinicznym.</p>
<b>PTHt, PALG-CLL (2014/2016)</b>	<p><u>Młodszy bez innych chorób:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brutyn b</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab (spośród dostępnych opcji terapeutycznych najskuteczniejszy schemat u chorych leczonych uprzednio wg schematu FCR)</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> </ul> <p><u>Starsi z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brutyn b</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• FCR/CCR zredukowany</li> </ul> <p>Dodatkowo u pacjentów młodszych można rozważyć allo-HSCT, a w każdym przypadku udział w badaniu klinicznym.</p>	<p><u>Młodszy bez innych chorób:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FCR lub CCR</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab</li> </ul> <p><u>Starsi z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• powtórzyć I linię leczenia</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab</li> </ul> <p>Dodatkowo u wszystkich pacjentów z nawrotem późnym można rozważyć udział w badaniu klinicznym.</p>	<p><u>Pacjenci młodszy bez innych chorób oraz starsi z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutynib</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab</li> <li>• wenetoklaks (w chwili opracowania wytycznych lek znajdował się w trakcie procesu rejestracyjnego)</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• alemtuzumab</li> <li>• udział w badaniach klinicznych,</li> </ul> <p>Dodatkowo u pacjentów młodszych można rozważyć allo-HSCT, a w każdym przypadku udział w badaniu klinicznym.</p>

Wytyczne	Zalecane schematy w terapii PBL bez del17p i/lub mTP53		Zalecane schematy leczenia w terapii PBL z del17p i/lub mTP53
	Nawrót wczesny do 24. mies. lub oporność:	Nawrót późny po 24. mies.	
ESMO (2015–2017)	<p><u>Niezależnie od stanu ogólnego pacjenta (<i>fit</i> i <i>less fit</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniach klinicznych</li> <li>• brutyn b lub idelalizyb ± rytuksymab</li> <li>• wenetoklaks (po niepowodzeniu chemioimmunoterapii i BCRi)</li> </ul> <p><u>U chorych w gorszym stanie ogólnym (<i>less fit</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym</li> <li>• brutyn b lub idelalizyb ± rytuksymab</li> <li>• wenetoklaks (po niepowodzeniu immunochemioterapia i BCRi)</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab</li> <li>• FCR zredukowany</li> </ul> <p>allo-HSCT u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i w stanie remisji</p>	<p><u>Niezależnie od stanu ogólnego pacjenta (<i>fit</i> i <i>less fit</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym lub powtórzyć I linię leczenia</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab</li> <li>• schemat FCR (w przypadku pacjentów w dobrym stanie ogólnym)</li> <li>• ibrutynib lub idelalizyb + rytuksymab</li> </ul>	<p><u>Niezależnie od stanu ogólnego pacjenta (<i>fit</i> i <i>less fit</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniach klinicznych</li> <li>• ibrutynib lub idelalizyb ± rytuksymab</li> <li>• wenetoklaks (gdy leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się)</li> </ul> <p><u>U chorych w gorszym stanie ogólnym (<i>less fit</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym</li> <li>• ibrutynib lub idelalizyb ± rytuksymab</li> <li>• wenetoklaks (gdy leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się)</li> </ul> <p>allo-HSCT należy rozważyć w remisji w przypadku pacjentów w dobrym stanie ogólnym (pacjenci <i>fit</i>)</p>
	NICE (2001–2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wenetoklaks + rytuksymab</b></li> <li>• brutyn b</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab</li> <li>• wenetoklaks (gdy leczenie z wykorzystaniem chemioimmunoterapii i BCRi nie powiodło się)</li> <li>• fludarabina (postać doustna, postać dożylną stosuje się w przypadku obecności przeciwwskazań do zastosowania postaci doustnej)</li> <li>• schemat FCR (pacjenci wcześniej nieleczeni fludarabiną lub rytuksymabem – z wyjątkami)</li> </ul>	
AHS (2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wenetoklaks + rytuksymab (opcja preferowana)</b></li> <li>• brutyn b</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab, gdy niemożliwe zastosowanie brutyn bu</li> <li>• wenetoklaks, gdy leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się</li> <li>• chemioimmunoterapia (BEND+RTX), gdy nieskuteczne ww. opcje lub jako przygotowanie do HSCT</li> <li>• allo-HSCT u pacjentów <i>fit</i> &lt;70 r.ż. z agresywnym przebiegiem choroby</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wenetoklaks + rytuksymab (opcja preferowana)</b></li> <li>• ibrutynib</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab, gdy niemożliwe zastosowanie ibrutynibu</li> <li>• wenetoklaks (gdy leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się)</li> <li>• chemioimmunoterapia (BEND+RTX), gdy nieskuteczne ww. opcje lub jako przygotowanie do HSCT</li> <li>• allo-HSCT u pacjentów <i>fit</i> &lt;70 r.ż. z agresywnym przebiegiem choroby</li> </ul>

Wytyczne	Zalecane schematy w terapii PBL bez del17p i/lub mTP53		Zalecane schematy leczenia w terapii PBL z del17p i/lub mTP53
	Nawrót wczesny do 24. mies. lub oporność:	Nawrót późny po 24. mies.	
NCCN 2020	<p><b>Pacjenci &lt;65. r.ż. bez poważnych chorób współistniejących:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane opcje terapeutyczne:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1)<sup>a</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ akalabrutynib (kategoria 1)<sup>ab</sup></li> <li>○ ibrutynib (kategoria 1)<sup>a</sup></li> <li>○ duwelizyb</li> <li>○ idelalizyb ± rytuksymab</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Pozostałe opcje terapeutyczne: alemtuzumab<sup>b</sup> ± rytuksymab, bendamustyna + rytuksymab, (bendamustyna, rytuksymab + ibrutynib, (bendamustyna, rytuksymab + idelalizyb), wenetoklaks, FCR, FC + ofatumumab, PCR, ofatumumab lub obintuzumab, lenalidomid ± rytuksymab, HDMP + rytuksymab, idelalizyb</li> </ul>		<p>Preferowane opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1)<sup>a</sup></b></li> <li>• akalabrutynib (kategoria 1)<sup>ab</sup></li> <li>• ibrutynib (kategoria 1)<sup>a</sup></li> <li>• duwelizyb<sup>b</sup></li> <li>• idelalizyb + rytuksymab</li> <li>• wenetoklaks</li> </ul>
	<p><b>Pacjenci ≥65. r.ż. lub pacjenci młodsi z poważnymi chorobami współistniejącymi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane opcje terapeutyczne:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1)<sup>a</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ akalabrutynib (kategoria 1)<sup>ab</sup></li> <li>○ ibrutynib (kategoria 1)<sup>a</sup></li> <li>○ duwelizyb<sup>b</sup></li> <li>○ idelalizyb ± rytuksymab</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Pozostałe opcje terapeutyczne: alemtuzumab<sup>c</sup> ± rytuksymab, chlorambucyl + rytuksymab, FCR / PCR w zredukowanych dawkach, HDMP + rytuksymab, idelalizyb, lenalidomid ± rytuksymab, ofatumumab<sup>b</sup> / obintuzumab, wenetoklaks, rytuksymab w zagęszczonych dawkach (<i>dose-dense</i>), bendamustyna, rytuksymab ± brutyn b / idelalizyb</li> </ul> <p>Dodatkowo u wszystkich pacjentów można rozważyć udział w badaniu klinicznym</p>		<p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• lenalidomid ± rytuksymab</li> <li>• alemtuzumab<sup>c</sup> ± rytuksymab</li> <li>• idelalizyb</li> <li>• ofatumumab<sup>bd</sup></li> </ul> <p>Dodatkowo u wszystkich pacjentów można rozważyć udział w badaniu klinicznym</p>

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

b) Brak rejestracji w UE/PL.

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

d) Nieskuteczne przy węzłach chłonnych >5 cm.

### 3.3. Podsumowanie

1. U większości chorych podstawowym celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Leczenie rozpoczyna się u pacjentów z chorobą aktywną lub w zaawansowanym stadium wg klasyfikacji Rai/Bineta.
2. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej u dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali poddani co najmniej jednej terapii, zalecane jest stosowanie nowoczesnych leków celowanych molekularnie, w tym zwłaszcza schematu złożonego z wenetoklaksu i rytuksymabu, zaś jako alternatywne opcje terapeutyczne wymienia się m.in. ibrutynib, idelalizyb z rytuksymabem czy wenetoklaks w monoterapii.
3. W przypadku braku dostępności terapii celowanych wytyczne praktyki klinicznej zalecany sposób postępowania uzależniają od obecności zaburzeń cytogenetycznych (del17p i/lub mTP53) oraz czasu jaki upłynął od ostatniej terapii, wyróżniając tzw. oporność/nawrót wczesny (po 24 mies. od rozpoczęcia terapii I linii) oraz nawrót późny (do 24 mies. od rozpoczęcia terapii I linii).
4. W przypadku pacjentów bez del17p i/lub mTP53 z opornością/nawrotem wczesnym zalecane jest zastosowanie schematu BEND + RTX cechującego się najwyższą skutecznością spośród dostępnych schematów chemio- i chemioimmunoterapii, natomiast w grupie chorych z nawrotem późnym zalecane jest powtórzenie I linii leczenia (na ogół schematu FCR) lub zastosowanie schematu BEND + RTX. Z kolei u pacjentów z del17p i/lub mTP53 w przypadku braku dostępności terapii celowanych zalecane jest zastosowanie HDMP + RTX lub ALEM.
5. Ponadto na każdym etapie leczenia, o ile stan pacjenta na to pozwala, zaleca się rozważenie udziału pacjenta w badaniach klinicznych dla nowych cząsteczek lub allo-HSCT.

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny

Spośród opcji wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej jako zalecane w  $\geq$ II linii leczenia PBL, aktualnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są:

- w ramach programów lekowych (WLR B): **ibrutynib, wenetoklaks w monoterapii oraz terapii skojarzonej z rytuksymabem (oceniana interwencja)**;
- w ramach katalogu chemioterapii (WLR C): **bendamustyna, cyklofosfamid, fludarabina, rytuksymab**;
- w ramach listy otwartej (WLR A): **cyklofosfamid** oraz **metyloprednizolon**,

przy czym dla tego ostatniego refundacja obejmuje wyłącznie preparaty o niskich dawkach, natomiast wysokie dawki u pacjentów z PBL rozliczane są najpewniej w ramach hospitalizacji. Idelalizyb nie jest aktualnie refundowany [12].

**Oceniana interwencja (wenetoklaks z rytuksymabem)** jest obecnie finansowana ze środków publicznych w populacji zawężonej w stosunku wskazania rejestracyjnego i obejmuje pacjentów z:

- PBL bez del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0–1
  - i stwierdzoną opornością PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii (definiowanej jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia leczenia)
  - lub stwierdzonym wczesnym nawrotem PBL po 1 linii immunochemioterapii (definiowanym jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia)
- oporną/nawrotową PBL z del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0-1 [12].

Wenetoklaks w monoterapii refundowany jest u dorosłych pacjentów z PBL z del17p i/lub mTP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem, z kolei ibrutynib w monoterapii jest finansowany u dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową PBL z del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0–2. Bendamustyna jest finansowana w II i kolejnych liniach leczenia u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny. Z kolei schematy leczenia zawierające fludarabinę, cyklofosfamid, rytuksymab lub HDMP dostępne zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [12].

Opcje terapeutyczne takie jak akalabrutynib, duwelizyb i ofatumumab aktualnie nie są zarejestrowane na terenie UE i nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce. Alemtuzumab (MabCampath®) pacjenci z PBL mogą otrzymać bezpłatnie w ramach programu prowadzonego przez firmę Genzyme (*Campath Distribution Program*).

Podsumowanie statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego, a także szczegółową charakterystykę populacji objętych obecnie refundacją przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 14, Tabela 15), natomiast szczegółowe dane dotyczące rejestracji i refundacji poszczególnych preparatów zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.2).

**Tabela 14**  
Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego leków zalecanych przez autorów wytycznych do stosowania w ≥II linii PBL [12]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	≥II linia leczenia PBL	
		Rejestracja w UE/PL	Refundacja
<b>Terapie celowane (inhibitory BCR i BCL-2)</b>			
Wenetoklaks	Venclyxto®	TAK	TAK (WLR B.103)
Ibrutynib	Imbruvica®	TAK	TAK (WLR B.92)
Idelalizyb	Zydelig®	TAK	NIE
Akalabrutynib	Calquence®	NIE*	NIE
Duwelizyb	Copiktra®	NIE*	NIE
<b>Przeciwciała</b>			
Rytuksymab	MabThera®, Blitzima®, Riximyo®	TAK	TAK (WLR C.51)
Alemtuzumab	Lemtrada®	NIE	NIE
	MabCampath®	NIE*	TAK (Campath Distribution Program)
Ofatumumab	Arzerra®	NIE*	NIE
<b>Chemioterapeutyki</b>			
Bendamustyna	Bendamustine Accord®, Bendamustine Glenmark®, Bendamustine STADA®, Bendamustine Zentiva®	NIE	TAK (WLR C.67)
Cyklofosfamid	Endoxan®	TAK	TAK (WLR C.13 / WLR A)
Fludarabina	Fludara Oral®	TAK	TAK (WLR C.25)
<b>Glikokortykosteroidy</b>			
Metylprednizolon	Metypred®, Medrol®, Depo-Medrol®	TAK	TAK (WLR A) <sup>a</sup>

\*Produkt leczniczy niedopuszczony do obrotu na terenie UE lub wycofany z obrotu.

a) Brak refundacji wysokich dawek metyloprednizolonu w PBL w ramach WLR A. U pacjentów z PBL wysokie dawki metyloprednizolonu najpewniej rozliczane są w ramach hospitalizacji.

**Tabela 15.**  
Szczegółowe dane dotyczące charakterystyk populacji objętych refundacją w ramach poszczególnych terapii [12]

Terapia		Charakterystyka populacji objętych refundacją dla poszczególnych terapii								
		ECOG		Niepowodzenie uprzedniej linii			Uprzednio CIT		Uprzednio IBR	
		0-1	2	Oporność	Nawrót wczesny	Nawrót późny	TAK	NIE	TAK	NIE
VEN + RTX	del17p/mTP53(+)	✓	X	✓	✓	X	✓	X	✓	✓
	del17p/mTP53(-)	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
VEN	del17p/mTP53(+)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	del17p/mTP53(-)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IBR	del17p/mTP53(+)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	ND	ND
	del17p/mTP53 (-)	X	X	X	X	X	X	X	ND	ND
BEND + RTX	del17p/mTP53 (+/-)	✓	✓	✓	✓ <sup>a</sup>	✓ <sup>a</sup>	✓	✓	✓	✓
FCR	del17p/mTP53 (+/-)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓



Terapia	Charakterystyka populacji objętych refundacją dla poszczególnych terapii								
	ECOG		Niepowodzenie uprzedniej linii			Uprzednio CIT		Uprzednio IBR	
	0-1	2	Oporność	Nawrót wczesny	Nawrót późny	TAK	NIE	TAK	NIE
<b>HDMP + RTX del17p/mTP53 (+/-)</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

✓ / ✓ – populacja objęta refundacją; ; ✗ – populacja nieobjęta refundacją; ND – nie dotyczy; CIT – chemioimmunoterapia

a) Wskazanie refundacyjne bendamustyny obejmuje: „II i następną linię leczenia chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny”, przy czym nie zdefiniowano terminu „oporność”. Z uwagi na powszechne wykorzystywanie schematu BEND + RTX w praktyce klinicznej w Polsce (Rozdz. 5) przyjęto, iż bendamustyna jest refundowana w ≥II linii leczenia PBL i rozliczna w ramach WLR C.67 (lub w ramach hospitalizacji).

## 4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy uprzednio zostali poddani co najmniej jednej terapii. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS). Wszystkie ww. agencje wydały pozytywne rekomendacje dla finansowania wnioskowanej terapii, uzasadniając je satysfakcjonującą kliniczną korzyścią w porównaniu z aktualnym standardem postępowania. Podsumowanie rekomendacji finansowych wraz ze szczegółami przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.  
Rekomendacje finansowe dla VEN + RTX

Agencja [Ref.]	Rok	Rek.	Szczegóły
<b>AOTMiT (w ramach programu lekowego) [10, 11]</b>	2019	P	W lipcu 2019 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych VEN + RTX w ramach programu lekowego w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacji w genie TP53 (ICD-10 C91.1);</li> <li>• u pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji w genie TP53 (ICD-10 C91.1).</li> </ul> pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne, który zapewni obniżenie kosztów stosowania wnioskowanej terapii. W przypadku populacji bez del17p/mTP53 pozytywną rekomendację uzasadniono istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji jak i przeżycia wolnego od zdarzeń, a także wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do opcji alternatywnych. Z kolei w przypadku populacji z del17p/mTP53 pozytywną rekomendację uzasadniono większą skutecznością i niższym kosztem terapii VEN + RTX niż IBR.
<b>AOTMiT (w ramach RDTL) [112]</b>	2020	P	W styczniu 2020 r. prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych VEN + RTX we wskazaniu obejmującym PBL (ICD-10 C91.1) bez del17p/mTP53 i w stanie ogólnym WHO-2 w ramach RDTL. Decyzję uzasadniono korzystnymi wynikami terapii VEN + RTX w populacji docelowej oraz zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej.
<b>CADTH [113]</b>	2019	P	W maju 2019 r. CADTH wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania VEN + RTX w populacji pacjentów z PBL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Pacjenci leczeni VEN + RTX powinni charakteryzować się dobrym stanem sprawności, a leczenie powinno być prowadzone przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Decyzję odnośnie refundacji uzasadniono istotnymi korzyściami klinicznymi wynikającymi z zastosowania VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX, w tym w szczególności istotną statystycznie i klinicznie poprawą w zakresie PFS oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Jako główne zalety terapii VEN + RTX wskazano: wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, działania niepożądane możliwe do wyleczenia, ograniczony czas trwania terapii, droga podania - częściowo doustna oraz poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych.

Agencja [Ref.]	Rok	Rek.	Szczegóły
<b>HAS</b> [114]	2019	P	We wrześniu 2019 r. HAS wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania VEN + RTX u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PBL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Pozytywną rekomendację finansową uzasadniono wyższą skutecznością VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX wykazaną w badaniu MURANO, w szczególności w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji.
<b>NICE</b> [115]	2019	P	W lutym 2019 r. NICE wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania VEN + RTX u pacjentów z PBL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Pozytywną rekomendację finansową agencja uzasadniła faktem, że VEN + RTX jest opcją kosztowo-efektywną.
<b>PBAC</b> [116, 117]	2018	P	W listopadzie 2018 r. PBAC wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania VEN + RTX u pacjentów z oporną/nawrotową PBL, którzy nie kwalifikują się do leczenia analogami puryn. Decyzja PBAC została podjęta w oparciu o porównanie wnioskowanej terapii względem IBR w analizie minimalizacji kosztów. Agencja zarekomendowała wpisanie wnioskowanej terapii na listę leków refundowanych z takimi samymi ograniczeniami jak dla brutyn bu z koniecznością wdrożenia odpowiednich instrumentów podziału ryzyka oraz z rocznym limitem refundacji ( <i>cap</i> ).
<b>SMC</b> [118]	2019	P	W sierpniu 2019 r. SMC wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania VEN + RTX u pacjentów z PBL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Agencja uzasadniła pozytywną rekomendację korzyściami klinicznymi wynikającymi z zastosowania VEN + RTX w porównaniu do chemioimmunoterapii, w tym w szczególności istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji. Ważnym argumentem było także poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych, a pozytywną rekomendację wydano pomimo pewnych niepewności w zakresie efektywności kosztowej. Tym niemniej zdaniem komisji, w przypadku VEN + RTX dopuszczalna jest większa niepewność oszacowań, z uwagi na fakt, iż jest to lek zaliczany do opcji typu <i>orphan equivalent medicine</i> <sup>2</sup>

P – rekomendacja pozytywna; N – rekomendacja negatywna; RDTL – ratunkowy dostęp do technologii medycznych

<sup>2</sup> Lek, któremu EMA nadała status leku sierociego (<2,5 tys. osób na 5 mln w populacji) lub lek przeznaczony do stosowania w populacji o porównywalnej liczebności bez względu na czy posiada on status leku sierociego [119].

### 4.3. Proponowany program lekowy [dane poufne]

The table is a large grid with approximately 10 columns and 10 rows. The content is almost entirely redacted with black boxes. The first row has a header with a grey background. The second row has a header with a light grey background. The remaining rows contain multiple columns of redacted text. The table is enclosed in a thin black border.

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

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w przypadku dostępności do terapii celowanych postępowanie terapeutyczne w populacji docelowej powinno być ujednolicone, jednakże w warunkach polskich z uwagi na ograniczenia refundacyjne poszczególnych opcji, wynikające z zapisów programów lekowych, wyróżnić można trzy podgrupy chorych różniące się sposobem postępowania:

- pacjentów z del17p i/lub mTP53
- pacjentów bez del17p i/lub mTP53 z opornością/nawrotem wczesnym
- pacjentów bez del17p i/lub mTP53 z nawrotem późnym.

### Pacjenci z del17p i/lub mTP53

W leczeniu pacjentów z PBL z del17p i/lub mTP53 w warunkach polskich wykorzystywane są przede wszystkim terapie celowane - od września 2017 r. polscy pacjenci mają możliwość leczenia ibrutynibem, od stycznia 2019 r. wenetoklaksem w monoterapii, a od listopada 2019 roku także terapią złożoną z wenetoklaksu i rytuksymabu (oceniana interwencja). Finansowanie ww. opcji odbywa się w ramach programów lekowych B.92 „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” oraz B.103: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C91.1)”. Do terapii skojarzonej **wenetoklaksem i rytuksymabem** kwalifikują się dorośli pacjenci w stanie sprawności wg ECOG 0–1, z potwierdzoną obecnością del17p i/lub mTP53. Z kolei monoterapią **ibrutinibem** mogą zostać objęci dorośli pacjenci z del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności wg WHO (ECOG) 0–2. U pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem, możliwe jest również zastosowanie **monoterapii wenetoklaksem**. Dane dotyczące realizacji programów lekowych wskazują, że w 2019 roku ibrutynibem leczono blisko 500 pacjentów, podczas gdy wenetoklaksem stosowanym w monoterapii lub w terapii dodanej do RTX, zaledwie 70 pacjentów. Szczegóły dotyczące najważniejszych kryteriów kwalifikacji oraz realizacji ww. programów lekowych na podstawie danych NFZ zamieszczono w Aneksie (Rozdz.A.3).

### Pacjenci bez del17p i/lub mTP53

W leczeniu pacjentów z PBL **bez del17p i/lub mTP53, u których stwierdzono oporność lub wczesny nawrót (<24 mies.)**, w warunkach polskich możliwe jest stosowanie terapii skojarzonej z **wenetoklaksu i rytuksymabu** (oceniana interwencja). Z danych epidemiologicznych oraz danych NFZ wynika jednak, że nie u wszystkich pacjentów z tej grupy stosuje się terapię złożoną z wenetoklaksu i rytuksymabu. Oznacza to, że w praktyce klinicznej nadal wykorzystywane są inne schematy terapeutyczne, w tym BEND + RTX czy HDMP + RTX, przy czym terapia z wykorzystaniem HDMP + RTX ze względu na ograniczoną skuteczność jest rzadziej stosowana [120–124]. Jednocześnie warto zwrócić uwagę, że schemat BEND + RTX w pierwszym wniosku refundacyjnym

dla terapii VEN + RTX został wskazany jako główna opcja alternatywna, co zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych oraz analityków agencji [125].

Z kolei u pacjentów **bez del17p i/lub mTP53 oraz nawrotem późnym (>24 mies.)** z uwagi na brak dostępu do terapii celowanych stosuje się standardową chemioterapię lub chemioimmunoterapię. Postępowanie obejmuje ponowne zastosowanie schematu wykorzystanego w I linii leczenia (głównie schemat FCR) lub podanie schematu BEND + RTX [5, 87, 93, 101, 102]. Dane dotyczące częstości stosowania ww. schematów w praktyce klinicznej nie są publikowane przez NFZ, przy czym z uwagi na wiek oraz częste rozpowszechnienie upośledzeń wydolności narządowej oraz obecności chorób współistniejących w populacji docelowej, zastosowanie schematu FCR jest ograniczone do niewielkiej grupy chorych. Na kwestię tę zwracają uwagę także polskie wytyczne praktyki klinicznej, które wskazują, że ze względu na powyższe ograniczenia częściej wybieranym schematem jest BEND + RTX. Wykorzystanie w praktyce klinicznej ww. opcji terapeutycznych, tj. BEND + RTX, FCR potwierdzają także stanowiska ekspertów klinicznych zebrane na potrzeby analizy weryfikacyjnej przygotowywanej do pierwszego wniosku refundacyjnego VEN + RTX (zlecenia 107/2019, 108/2019) [125, 126]. Warto również zwrócić uwagę, że pojedynczy eksperci kliniczni w ramach ww. analizy weryfikacyjnej wskazywali na możliwość zastosowania w docelowej grupie pacjentów zredukowanych schematów FCR/CCR czy chlorambucylu z anty-CD20, wydaje się jednak, że znajdują one zastosowanie jedynie u pojedynczych pacjentów.

Podsumowując, w warunkach polskich dorośli pacjenci z PBL, którzy zostali poddani co najmniej jednej terapii, mają ograniczony dostęp do nowoczesnych terapii. W grupie pacjentów z del17p i/lub mTP53 mogą być stosowane VEN + RTX, IBR, VEN w monoterapia, natomiast pacjenci bez del17p i/lub mTP53, u których wystąpił szybki nawrót lub oporność w ramach programu lekowego mają dostęp do schematu VEN + RTX. Ponadto w warunkach polskich refundowane są również schematy BEND + RTX oraz FCR (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
**Podsumowanie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce**

PBL bez del17p i/lub mTP53		PBL z del17p i/lub mTP53
Nawrót wczesny do 24. mies. lub oporność:	Nawrót późny po 24. mies.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VEN+RTX</li> <li>• BEND+RTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BEND+RTX</li> <li>• FCR<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VEN+RTX</li> <li>• IBR</li> <li>• VEN<sup>b</sup></li> </ul>

a) Wyłącznie u pacjentów w stanie zdrowia umożliwiającym leczenie oparte o pełną dawkę fludarabiny (pacjenci młodzi, bez istotnych schorzeń).  
b) Wyłącznie u pacjentów po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem.

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być aktualna praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [127, 128].

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w populacji docelowej (dorośli z PBL, którzy zostali poddani co najmniej jednej terapii) w pierwszej kolejności zalecają terapie celowane, w tym w szczególności schemat złożony z wenetoklaksu i rytuksymabu, zaś jako alternatywne opcje wymieniają m.in. ibrutynib, idelalizyb z rytuksymabem oraz monoterapię wenetoklaksem. Spośród technologii alternatywnych finansowaniu, że środków publicznych w warunkach polskich podlegają ibrutynib oraz wenetoklaks w monoterapii, przy czym kryteria refundacyjne w obu przypadkach zostały zawężone względem wskazania rejestracyjnego. Ibrutynib finansowany jest w populacji z oporną/nawrotową PBL i obecnością del17p i/lub mTP53, a wenetoklaks w monoterapii w populacji z oporną/nawrotową PBL i obecnością del17p i/lub mTP53, ale po niepowodzeniu terapii ibrutynibem. Zgodnie z danymi NFZ najczęściej stosowanym preparatem w 2019 roku był ibrutynib, podczas gdy terapię wenetoklaksem w monoterapii stosowano zdecydowanie rzadziej (por. Rozdz. 5), natomiast terapia złożona z idelalizybu i rytuksymabu nie była w ogóle stosowana ze względu na brak refundacji w warunkach polskich. **Mając na uwadze powyższe, w ramach analiz HTA jako komparator dla terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu w populacji z del17p i/lub mTP53 zostanie uwzględniony ibrutynib.**

W warunkach polskich u pacjentów bez del17p i/lub mTP53 z opornością lub wczesnym nawrotem dostępna jest terapia złożona z wenetoklaksu i rytuksymabu. Pomimo tego część chorych nadal otrzymuje schematy chemioimmunoterapii finansowane ze środków publicznych, takie jak: BEND + RTX czy HDMP + RTX, przy czym ten ostatni uznawany jest za opcję o niższej skuteczności. Ponadto istnieją dowody naukowe o wysokiej wiarygodności (badanie RCT), umożliwiające bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z BEND + RTX (badanie MURANO [65]), podczas gdy dowody naukowe dla HDMP + RTX są ograniczone. **Mając na uwadze powyższe argumenty w ramach analiz HTA w populacji bez del17p i/lub mTP53 oraz z opornością lub wczesnym nawrotem komparatorem dla terapii złożonej z VEN + RTX będzie schemat BEND + RTX.**

Obecnie w Polsce, pacjenci z PBL bez del17p i/lub mTP53, u których wystąpił późny nawrót pozbawieni są dostępu do nowoczesnych opcji terapeutycznych, dlatego postępowanie w tej grupie chorych ogranicza się do powtórzenia schematu I linii (tj. najczęściej **schematu FCR**) lub podania BEND + RTX. Obydwie opcje terapeutyczne podlegają finansowaniu ze środków publicznych w Polsce i są stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej, na co wskazują stanowiska polskich ekspertów klinicznych [125, 126]. Należy jednak zauważyć, iż PBL dotyczy w głównej mierze osób w podeszłym wieku, obarczonych licznymi chorobami współtowarzyszącymi, zatem podanie

pacjentom pełnej dawki fludarabiny w ramach powtórzenia schematu FCR u części pacjentów bywa niemożliwe z uwagi na wysoką toksyczność. Wobec powyższego, należy uznać, iż pacjenci bez del17p i/lub mTP53 z nawrotem późnym częściej kwalifikują się do leczenia BEND + RTX niż do schematu FCR. Dodatkowo należy podkreślić fakt, że istnieją dowody naukowe o wysokiej wiarygodności (badanie RCT), umożliwiające bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z BEND + RTX (badanie MURANO [65]). **Mając na uwadze powyższe, u pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których wystąpił późny nawrót, komparatorami dla terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu będą: BEND + RTX.**

**Podsumowując, w populacji docelowej, obejmującej dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali poddani co najmniej jednej terapii, ocenianą interwencję (VEN + RTX) należy porównać z IBR oraz BEND + RTX (Tabela 20).**

**Tabela 19.**  
**Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA**

Terapia	Argumenty „ZA”	Argumenty „PRZECIW”	Czy komparator dla VEN + RTX
<b>Pacjenci bez del17p/mTP53</b>			
IBR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany przez wytyczne</li> <li>• Finansowany ze środków publicznych (pacjenci z del17p i/lub mTP53)</li> <li>• Stosowany w praktyce klinicznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostępnych dowodów naukowych dla bezpośredniego porównania z VEN + RTX</li> </ul>	TAK
VEN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany przez wytyczne</li> <li>• Finansowany ze środków publicznych<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowany u niewielkiego odsetka pacjentów</li> <li>• Brak dostępnych dowodów naukowych dla bezpośredniego porównania z VEN + RTX</li> </ul>	NIE
IDE + RTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany przez wytyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak finansowania ze środków publicznych</li> <li>• Niestosowany w praktyce klinicznej</li> <li>• Brak dostępnych dowodów naukowych dla bezpośredniego porównania z VEN + RTX</li> </ul>	NIE
<b>Pacjenci bez del17p/mTP53</b>			
BEND + RTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany przez wytyczne</li> <li>• Finansowany ze środków publicznych</li> <li>• Stosowany w praktyce klinicznej</li> <li>• Dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące BEND + RTX z VEN + RTX</li> <li>• Schemat uznawany za najskuteczniejszy u chorych bez del17p i/lub mTP53, leczonych uprzednio wg schematu FCR (spośród chemioimmunoterapii)</li> </ul>	-	TAK
FCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany przez wytyczne</li> <li>• Finansowany ze środków publicznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostępnych dowodów naukowych dla bezpośredniego porównania z VEN + RTX</li> <li>• Ze względu na ryzyko toksyczności, terapia możliwa do zastosowania wyłącznie u pacjentów młodszych, bez istotnych chorób towarzyszących (opcja rzadziej stosowana niż BEND + RTX)</li> </ul>	NIE
HDMP + RTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wymieniany przez wytyczne</li> <li>• Finansowany ze środków publicznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niska skuteczność</li> <li>• Opcja rzadko stosowana w praktyce klinicznej</li> <li>• Brak dostępnych dowodów naukowych dla bezpośredniego porównania z VEN + RTX</li> </ul>	NIE
IBR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany przez wytyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak finansowania ze środków publicznych</li> <li>• Niestosowany w praktyce klinicznej</li> <li>• Brak dostępnych dowodów naukowych dla</li> </ul>	NIE



Terapia	Argumenty „ZA”	Argumenty „PRZECIW”	Czy komparator dla VEN + RTX
		bezpośredniego porównania z VEN + RTX	
<b>IDE + RTX</b>	• Zalecany przez wytyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak finansowania ze środków publicznych</li> <li>• Niestosowany w praktyce klinicznej</li> <li>• Brak dostępnych dowodów naukowych dla bezpośredniego porównania z VEN + RTX</li> </ul>	NIE

a) Opcja finansowana wyłącznie u pacjentów z del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu leczenia ibrutinibem.

**Tabela 20.**  
**Komparatory dla VEN + RTX w poszczególnych subpopulacjach**

PBL bez del17p i/lub mTP53		
Nawrót wczesny do 24. mies. lub oporność:	Nawrót późny po 24. mies.	PBL z del17p i/lub mTP53
• BEND+RTX	• BEND+RTX	• IBR

## 7. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 7.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

### 7.2. Interwencja

- Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, zgodnie z zapisami ChPL [8].

### 7.3. Komparatory

- Bendamustyna + rytuksymab,
- ibrutynib,

Komparatory stosowane w dawce zgodnej z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.

### 7.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena punktów końcowych dotyczących:

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

### 7.5. Metodyka badań

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

## 8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

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

### VEN+RTX

- wenetoklaks, rytuksymab

### BEND+RTX

- bendamustyna, rytuksymab

### IBR

- ibrutynib

Kolorem czerwonym oznaczono ocenianą interwencję, kolorem niebieskim komparatory.

### 8.1. Wenetoklaks

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52 [8].

**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 wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją BCL-2 [8].

**Wskazania do stosowania:** wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii [8].

Ponadto, wenetoklaks jest wskazany:

- w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL,
- w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się [8].

- w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B [8].

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoznania leczenia i w fazie miareczkowania dawki lub jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny [8].

**Dawkowanie:** terapię wenetoklaksem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Początkowa, trwająca 5 tygodni faza miareczkowania dawki ma na celu stopniowe zmniejszanie masy guza oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. [8] Dawkowanie należy rozpocząć od schematu miareczkowania dawki, gdzie zalecana dawka początkowa wenetoklaksu 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 4). Po zakończeniu miareczkowania dawki, zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę. Terapię rytuksymabem należy rozpocząć, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę przez okres 7 dni). Terapię wenetoklaksem należy przyjmować przez okres 24 miesięcy począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu [8].

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 [8].

**Rysunek 4.**  
Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Venclyxto® [8]



**Działania niepożądane:** bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [8].

**Tabela 21**  
**Częstość działań niepożądanych podczas leczenia wenetoklaksem [8]**

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, niedokrwistość, limfopenia, hiperkaliemia, hiperfosfatemia, hipokalcemia, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, uczucie zmęczenia
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	posocznica, zakażenie dróg moczowych, gorączka neutropeniczna, zespół rozpadu guza, hiperurykemia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

**Status refundacyjny:** produkt leczniczy wenetoklaks (Venclyxto®) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 5 grudnia 2016 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 6 września 2018 r. Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem uzyskał rejestrację 29 października 2018 r. [8, 129]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [130].

**Status refundacyjny w Polsce:** aktualnie produkt leczniczy Venclyxto® jest finansowany ze środków publicznych u części pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego B.103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem ICD-10 C91.1”). Refundacja wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem obejmuje pacjentów z PBL bez del17p lub/i mTP53 w stanie sprawności ECOG 0–1 i stwierdzoną opornością PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii lub stwierdzonym wczesnym nawrotem PBL po 1 linii immunochemioterapii oraz pacjentów z oporną/nawrotową PBL z del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0-1. Ponadto, wenetoklaks w monoterapii jest refundowany pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutinibem [12].

**Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:**

- Venclyxto® (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) [130].

## 8.2. Rytuksymab<sup>3</sup>

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02 [131–136].

**Mechanizm działania:** rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim. Zawiera ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne wykorzystywane w inżynierii genetycznej. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD-20, który jest fosfoproteiną występującą na powierzchni pre-B limfocytów oraz na powierzchni dojrzałych limfocytów [131–136].

<sup>3</sup> Z uwagi na brak wskazania rejestracyjnego w PBL, w opisie charakterystyki nie uwzględniono produktu leczniczego Ritemvia®.

**Wskazania do stosowania:** rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią [131–136].

Ponadto, pozostałe wskazania rytuksymabu obejmują chłoniaki nieziarnicze, reumatoidalne zapalenie stawów, ziarninkowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń oraz pęcherzycę zwykłą [131–136].

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; czynne, ciężkie zakażenia; silnie obniżona odporność [131–136].

**Dawkowanie:** rytuksymab jest podawany w postaci wlewu dożylnego pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym jest stale dostępny sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Zalecana wstępna szybkość infuzji w czasie pierwszego podania wynosi 50 mg/godz. Po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz., następnie co 30 minut zwiększana stopniowo do uzyskania maksymalnej szybkości 400 mg/godz. [131–136].

Pacjenta należy poddać nawodnieniu oraz terapii urostatykami na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjentów z PBL, u których liczba limfocytów wynosi  $>25 \times 10^9$  L powinno podać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu przed rozpoczęciem infuzji z wykorzystaniem rytuksymabu w celu zmniejszenia szybkości rozwoju i nasilenia ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania cytokin [131–136].

Zalecana dawka rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych opornych na leczenie, u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w momencie rozpoczęcia pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w momencie rozpoczęcia każdego kolejnego cyklu terapii, podawana 1. dnia. Leczenie obejmuje łącznie 6 cykli. Zaleca się chemioterapię po przeprowadzeniu infuzji rytuksymabem [131–136].

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

**Tabela 22.**  
**Częstość działań niepożądanych podczas leczenia rytuksymabem [131–136]**

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

**Status rejestracyjny:** status rejestracyjny produktów zawierających rytuksymab przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23) [130–136].

**Tabela 23.**  
**Status rejestracyjny produktów zawierających rytuksymab [130–136]**

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Przedłużenie pozwolenia	Kategoria dostępności
<b>Blitzima®</b>	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13.07.2017	-	Rpz
<b>MabThera®</b>	Roche Registration GmbH	02.06.1998	02.06.2008	
<b>Rixathon®</b>	Sandoz GmbH	15.06.2017	-	
<b>Riximyo®</b>	Sandoz GmbH	15.06.2017	-	
<b>Ruxience®</b>	Pfizer Europe MA EEIG	01.04.2020	-	
<b>Truxima®</b>	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17.02.2017	-	

**Status refundacyjny w Polsce:** aktualnie produkty lecznicze MabThera®, Riximyo® oraz Blitzima® są finansowane ze środków publicznych w PBL (ICD-10: C91.1) w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.51). Produkty lecznicze Rixathon®, Truxima® oraz Ruxience® nie podlegają finansowaniu ze środków publicznych w Polsce [12].

**Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:** zamieszczono w tabeli powyżej (Tabela 23.).

### 8.3. Ibrutynib

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE27 [90].

**Mechanizm działania:** ibrutynib jest silnie działającym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), który tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w czynnym

miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. Zasadniczą rolą BTK jest przekazywanie sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B, które skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Ponadto w badaniach klinicznych wykazano, iż ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie *in vivo* oraz migrację komórek i adhezję substratu *in vitro* [90].

**Wskazania do stosowania:** ibrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię [90].

Ponadto, ibrutynib jest wskazany:

- w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z wcześniej nieleczoną białaczką limfocytową,
- w monoterapii u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka,
- w monoterapii u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioterapii,
- w skojarzeniu z rytuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma [90].

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego [90].

**Dawkowanie:** terapię ibrutynibem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka wynosi 420 mg (trzy kapsułki) podawana doustnie raz na dobę. Terapię należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. Podczas leczenia w skojarzeniu z terapią anty-CD20 zaleca się podanie ibrutynibu przed rytuksymabem lub obinutuzumabem, jeśli lek podawany jest tego samego dnia [90].

**Działania niepożądane:** bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
**Częstość działań niepożądanych podczas leczenia ibrutynibem [90]**

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie skóry, neutropenia, małopłytkowość, ból głowy, krwotok, siniaczenie, nadciśnienie, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, wysypka, ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk obwodowy
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, rak skóry niebędący czerniakiem, rak podstawnocomórkowy, rak kolczystocomórkowy, neutropenia z gorączką, leukocytoza, limfocytoza, śródmiąższowa choroba płuc, zespół rozpadu guza, hiperurykemia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, migotanie przedsionków, krwawienie z nosa, wybroczyny, pokrzywka, rumień, łamliwość paznokci



**Status rejestracyjny:** produkt leczniczy Imbruvica® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 21 października 2014 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia do obrotu dokonano 25 czerwca 2019 r. [90]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [130].

**Status refundacyjny w Polsce:** aktualnie produkt leczniczy Imbruvica® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ICD10: C91.1” we wskazaniu obejmującym terapię pacjentów z oporną/nawrotową PBL z obecnością del17p i/lub mTP53 [12].

**Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:**

- Imbruvica® (Janssen-Cilag International NV) [130].

## 8.4. Bendamustyna

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwnowotworowe, środki alkilujące, kod ATC: L01AA09 [137–144].

**Mechanizm działania:** bendamustyna jest alkilującym środkiem przeciwnowotworowym. Jej działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze polega na tworzeniu wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji, wskutek czego dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy oraz naprawy DNA [137–144].

**Wskazania do stosowania:** bendamustyna wskazana jest w leczeniu:

- pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C według klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów zawierających fludarabinę,
- chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu – w monoterapii u pacjentów, u których rozwój choroby nastąpił w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od momentu zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab,
- szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III według klasyfikacji Durie-Salomona) – jako leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie talidomidem lub bortezomibem [137–144].

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, okres karmienia piersią, ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy >3,0 mg/dl), żółtaczką, ciężkie upośledzenie czynności szpiku i znaczne zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów do wartości <3 000/μl i/lub płytek krwi do <75 000/μl, duże zabiegi chirurgiczne w okresie krótszym niż 30 dni od rozpoczęcia leczenia, zakażenia (w tym zakażenia przebiegające z leukopenią), szczepienie przeciw żółtej febrze [137–144].

**Dawkowanie i sposób podania:** bendamustyna w monoterapii PBL zalecana jest w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 1. i 2. dniu cyklu leczenia, podawany co 4 tygodnie (do 6 razy). Preparat należy podawać we wlewie dożylnym przez 30–60 minut pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych [137–144].

W ChPL zawierających bendamustynę nie opisano dawkowania leku w leczeniu ≥II linii oraz w terapii skojarzonej z rytuksymabem. W badaniach klinicznych oraz polskiej praktyce, bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu nawrotowej/opornej PBL podawana jest w dawce 70 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie, w 1. i 2. dniu 28–dniowego cyklu, łącznie przez 6 cykli [145, 146].

Leczenie bendamustyną należy przerwać lub odroczyć w wypadku, gdy liczba leukocytów i/lub płytek krwi spadnie odpowiednio <3000/μl lub 75 000/μl. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów wzrośnie do >4000/μl, a płytek krwi do >100 000/μl. W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna zostać zmniejszona w oparciu o najwyższy stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (*Common Toxicity Criteria*) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku toksyczności 3. stopnia zaleca się zmniejszyć dawkę o 50%, w przypadku 4. stopnia zaleca się przerwanie leczenia [137–144].

**Działania niepożądane:** bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25) [137–144].

**Tabela 25**  
**Częstość działań niepożądanych podczas stosowania bendamustyny w badaniach klinicznych [137–144]**

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	zakażenia NOK <sup>a</sup> , w tym zakażenia oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B), leukopenia NOK <sup>a</sup> , trombocytopenia, limfopenia, ból głowy, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, zmęczenie/osłabienie, gorączka, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	zespół rozpadu guza, krwotok, niedokrwistość, neutropenia, nadwrażliwość NOK <sup>a</sup> , bezsenność, zawroty głowy, zaburzenia czynności serca (kołatanie, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu), niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności płuc, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zaburzenia skórne NOK <sup>a</sup> , pokrzywka, zanik miesiączki, ból, dreszcze, odwodnienie, jadłowstręt; zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia

a) NOK-nieopisane w innej kategorii.

**Status rejestracyjny:** status rejestracyjny produktów zawierających bendamustynę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26) [137–144].

**Tabela 26.**  
**Status rejestracyjny produktów zawierających bendamustynę [137–144]**

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Przedłużenie pozwolenia	Kategoria dostępności
<b>Bendamustine Accord</b>	Accord Healthcare Ltd	05.11.2014	23.07.2019	Rp
<b>Bendamustine Glenmark</b>	Glenmark Pharmaceuticals s. .r. o.	20.11.2015	02.06.2017	
<b>Bendamustine Kabi</b>	Fresenius Kabi Oncology Ltd	07.10.2016	19.11.2019	
<b>Bendamustyna medac</b>	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate MBH	04.10.2016	27.02.2020	


Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Przedłużenie pozwolenia	Kategoria dostępności
<b>Bendamustine Sandoz GmbH</b>	Sandoz GmbH	15.10.2018	-	
<b>Bendamustine Stada</b>	Stada Arzneimittel AG	21.10.2015	28.01.2020	
<b>Bendamustine Zentiva</b>	Zentiva K.S.	17.03.2016	13.07.2017	
<b>Levact</b>	Astellas Pharma GmbH	03.09.2010	21.07.2017	

**Status refundacyjny w Polsce:** produkty lecznicze zawierające bendamustynę: Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva są finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.67), we wskazaniu obejmującym leczenie PBL II i następnych linii, u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny. Wydawane są bezpłatnie. Pozostałe produkty lecznicze (Bendamustine Kabi, Bendamustyna medac, Bendamustine Sandoz GmbH, Levact) nie są refundowane w leczeniu PBL [12].

**Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:** zamieszczono w tabeli powyżej (Tabela 26).

## 9. 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.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia\\_PTOK\\_2013\\_tom2\\_ksiazka\\_2\\_NUC\\_przewlekla\\_bial\\_limfocytowa.pdf](http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf).
3. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2016.
4. Owen C, Assouline S, Kuruvilla. (2015) New treatment perspectives in CLL: using disease and patient characteristics to optimize outcomes. *New Evid. Oncol.* 78–85.
5. Robak T, Hus I, Giannopoulos K. (2016) Wytyczne PTHiT/PALG-CLL. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematol. Pol.* 47:169–183.
6. Giebel S. (2013) Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. PTOK Dostęp: [http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_15\\_Transplantacja.pdf](http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf).
7. SEER. (2018) Median age of cancer patients at diagnosis, 2011-2015 by primary cancer site, race and sex. Dostęp: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/results\\_merged/topic\\_med\\_age.pdf](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/results_merged/topic_med_age.pdf).
8. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf).
9. (2020) A Multicenter, Phase 3, Open-Label, Randomized Study in Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia to Evaluate the Benefit of Venetoclax (GBC-0199/ABT-199) Plus Rituximab Compared with Bendamustine Plus Rituximab AbbVie Inc. (AbbVie) Supplement to Clinical Study Report 1078824 GDC-0199/ABT-199/Protocol GO28667 [mat. dostarczone przez Zamawiającego].
10. (2019) Rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie finansowania wenetoklaksu (Venetoclax) (55/2019) w skojarzeniu z rytuksymabem. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/108/REK/RP\\_55\\_2019\\_Venclyxto\\_bez\\_delecji\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/REK/RP_55_2019_Venclyxto_bez_delecji_MKP.pdf) (3.6.2020).
11. (2019) Rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie finansowania wenetoklaksu (Venetoclax) (56/2019) w skojarzeniu z rytuksymabem. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/107/REK/RP\\_56\\_2019\\_Venclyxto\\_z\\_delecja\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/REK/RP_56_2019_Venclyxto_z_delecja_MKP.pdf) (3.6.2020).
12. 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-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> (20.2.2020).
13. (2014) Chronic lymphocytic leukemia. Leukemia & Lymphoma Society Dostęp: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/cll.pdf](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, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20):2375–2390.
16. Białaczki | KRiN. 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\\_Search\\_diseaseGroup=chronic-lymphocytic-leukemia&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_Search_diseaseGroup=chronic-lymphocytic-leukemia&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](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. Épidémiologie 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](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](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](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf).
39. Centrum Onkologii w Warszawie. Raporty. Dostęp: <http://85.128.14.124/krn/>.
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](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf).
42. 
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, Maynadie M, Lan Q, Clarke CA, Lightfoot T, Norman AD, i in. (2014) Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the interlymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project. *JNCI 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. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al., Bentz M, Lichter P. (2000) Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 343(26):1910–1916.
63. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderl S, Burger J, Koller C, Lerner S, Kantarjian H, Wierda WG. (2011) Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 117(11):3016–3024.
64. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, Bühler A, Edelmann J, Bergmann M, Hopfinger G, Hensel M, Hallek M, Döhner H, Stilgenbauer S. (2010) TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28(29):4473–4479.
65. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J. (2018) Venetoclax-Rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(12):1107–1120.
66. Foà R, Del Giudice I, Guarini A, Rossi D, Gaidano G. (2013) Clinical implications of the molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 98(5):675–685.
67. 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.
68. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201945.pdf).

69. (2020) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. Version 4.2020.
70. 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.
71. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, Maurer C, Langerbeins P, Fingerle-Rowson G, Ritgen M, Kneba M, Dohner H, Stilgenbauer S, Klapper W, Wendtner C-M, i in. (2016) Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J. Clin. Oncol.*
72. 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.
73. Varghese AM, Howard DR, Pocock C, Rawstron AC, Follows G, McCarthy H, Dearden C, Fegan C, Milligan D, Smith AF, Gregory W, Hillmen P, NCRI CLL Sub-Group. (2017) Eradication of minimal residual disease improves overall and progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia, evidence from NCRN CLL207: a phase II trial assessing alemtuzumab consolidation. *Br. J. Haematol.* 176(4):573–582.
74. Santacruz R, Villamor N, Aymerich M. (2014) The prognostic impact of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia requiring first-line therapy. *Haematologica* 99(5):873–880.
75. 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.
76. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, Johnson GG, Schuh A, Matutes E, Dearden CE, Catovsky D, Radford JA, Bloor A, Follows GA, Devereux S, i in. (2012) Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the National Cancer Research Institute CLL206 trial. *J. Clin. Oncol.* 30(14):1647–1655.
77. Wierda WG, Gauthier G, Meissner B, Guerin A, Samp JC. (2017) Clinical benefits of achieving deep remission to second-line therapy in patients with relapse/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a real-world study. *Blood* 130:2130.
78. Dimier N, Delmar P, Ward C, Morariu-Zamfir R, Fingerle-Rowson G. (2017) A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate endpoint in CLL. *Blood*.
79. 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.
80. 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>.
81. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, Jurczak W, Mulligan SP, Schuh A, Assouline S, Wendtner C-M, Roberts AW, Davids MS, Bloehdorn J, Munir T, i in. (2018) Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J. Clin. Oncol.* 36(19):1973–1980.
82. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. (2017) Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*
83. Fraser G, Cramer P, Demirkan F. Ibrutinib (I) plus bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): a 2-year follow-up of the HELIOS study. *ASCO Annual Meeting*; 2016; Chicago, IL. .
84. Appleby N, Quinn FM, O'Brien D, Liam S, Kelly J. (2016) Minimal residual disease (MRD) status in FCR-Treated CLL patients at the end of treatment influence progression free survival (PFS), results of the Ctrial-IE (ICORG) 07-01/CLL Irleand Study, with mutational analysis providing additional insight. *Blood* 128(22):3237.
85. Lew TE, Anderson MA, Lin VS, Handunnetti SM, Came NA, Blombery P, Westerman DA, Wall M, Tam CS, Roberts AW, Seymour JF. (2020) Undetectable peripheral blood MRD should be the goal of venetoclax in CLL, but attainment plateaus after 24 months. *Blood Adv.* 4(1):165–173.
86. Tam CS, Seymour JF. (2014) A new prognostic score for CLL. *Blood* 124(1):1–2.
87. 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.
88. US Campath Distribution Program. Dostęp: <http://www.campath.com/>.
89. ChPL Zydelig (idelalizyb). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zydelig-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_pl.pdf).
90. ChPL Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf).

91. 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).
92. Robak T, Wrzesień-Kuś A, Wierzbowska A. (2002) Przeszczepianie komórek krwiotwórczych w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Acta Haematol. Pol.* 33(2):153–166.
93. 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>.
94. Gladstone DE, Fuchs E. (2012) Hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Opin. Oncol.* 24(2):176–181.
95. 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.
96. 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.
97. Markiewicz M, Kyrzcz-Krzemień S. (2011) Allogeneic hematopoietic cell transplantation: current state and future perspectives. *Postępy Nauk Med.* 6:479–485.
98. (2013) Good Clinical Practice. Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane. Dostęp: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116>.
99. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0.
100. Hus I, Wołowicz D. (2020) Wytyczne PTOK. Przewlekła białaczka limfocytowa. PTOK Dostęp: [http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.5.Przewlekla\\_bialaczka\\_limfocytowa\\_200520.pdf](http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf).
101. Robak T, Hus I, Błoński J, Giannopoulos K, Jamroziak K, Roliński J, et al., Wołowicz D. (2014) Wytyczne PTHiT/PALG–CLL Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL. *Acta Haematol. Pol.* 45(3):221–239.
102. 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>.
103. (2019) Wytyczne AHS. AHS chronic lymphocytic leukemia. Clinical practice guideline LYHE-007. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
104. (2002) Wytyczne NICE. Guidance on the use of fludarabine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia (TA29). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta29/resources/guidance-on-the-use-of-fludarabine-for-bcell-chronic-lymphocytic-leukaemia-2294464585669>.
105. (2010) Wytyczne NICE. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (TA193). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta193/resources/rituximab-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598554928581>.
106. (2015) Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia (TA359). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/resources/idelalisib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602676706245>.
107. (2017) Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. TA429. NICE.
108. (2017) Wytyczne NICE. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia.TA487. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA487/chapter/1-Recommendations>.
109. NICE. (2019) Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/resources/venetoclax-with-rituximab-for-previously-treated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82607077300165> (3.6.2020).
110. 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.
111. (2018) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. Version 2.2019,.
112. (2020) Rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Venclyxto (Venetoclax) (3/2020) w połączeniu z rytuksymabem. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/298/REK/Rdtl\\_3\\_2019\\_Venclyxto\\_MKP\\_zaczerniona.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/298/REK/Rdtl_3_2019_Venclyxto_MKP_zaczerniona.pdf) (3.6.2020).
113. (2019) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania wenetoklaksu (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem. Dostęp: [https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10162VenetoclaxRituximabCLL\\_FnRec\\_approvedbyChair\\_](https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10162VenetoclaxRituximabCLL_FnRec_approvedbyChair_)



- REDACT\_Post\_31May2019-final.pdf  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10162VenetoclaxRituximabCLL\\_fnCGR\\_REDACT\\_Post\\_31May2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10162VenetoclaxRituximabCLL_fnCGR_REDACT_Post_31May2019_final.pdf) (3.6.2020).
114. (2019) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania wenetoklaksu (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem. Dostęp: [https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17610\\_VENCLYXTO\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT17610.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17610_VENCLYXTO_PIC_EI_Avis2_CT17610.pdf) (3.6.2020).
  115. (2019) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania wenetoklaksu (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/resources/venetoclax-with-rituximab-for-previously-treated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82607077300165> (18.6.2020).
  116. (2018) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania wenetoklaksu (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-11/positive-recommendations-11-2018.pdf> (18.6.2020).
  117. (2018) Public Summary Document - November 2018 PBAC Meeting. 5.18 Venetoclax, tablet 10 mg, 50 mg, 100 mg, Venclexta, Abbvie Pty Ltd. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/venetoclax-psd-november-2018.pdf> (18.6.2020).
  118. (2019) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania wenetoklaksu (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4631/venetoclax-venclyxto-final-july-2019-for-website.pdf> (4.6.2020).
  119. SMC. How we make our decisions. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/>.
  120. Ysebaert L, Aurran-Schleinitz T, Dartigeas C. Large scale, real-world results on ibrutinib for 428 french patients with 17p deletion or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia included in a temporary authorization for use (ATU) program. 2016; *Haematologica*,101 (s1):57.
  121. Ysebaert L, Aurran-Schleinitz T, Dartigeas C, Dilhuydy M-S, Feugier P, Michallet A-S, Tournilhac O, Dupuis J, Sinet P, Albrecht C, Cymbalista F. (2017) Real-world results of ibrutinib in relapsed/refractory CLL in France: Early results on a large series of 428 patients. *Am. J. Hematol.* 92(8):E166–E168.
  122. Michallet A-S, Cazin B, Bouvet E, Oberic L, Schlaifer D, Mosser L, Salles G, Coiffier B, Laurent G, Ysebaert L. (2013) First immunochemotherapy outcomes in elderly patients with CLL: a retrospective analysis. *J. Geriatr. Oncol.* 4(2):141–147.
  123. Iskierka-Jażdżewska E, Hus M, Giannopoulos K, Mądro E, Holojda J. (2017) Efficacy and toxicity of compassionate ibrutinib use in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Poland: analysis of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Leuk. Lymphoma* 58(10):2485–2488.
  124. Winqvist M, Askild A, Andersson PO, Karlsson K, Karlsson C, Lauri B, Lundin J, Mattsson M, Norin S, Sandstedt A, Hansson L, Österborg A. (2016) Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. A study from the Swedish Chronic Lymphocytic Leukemia Group. *Haematologica* 101(12):1573–1580.
  125. AOTMiT. (2019) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/107/AWA/107\\_OT.4331.30.2019\\_VENCLYXTO\\_%5BVenetoclaxum%5D\\_z\\_DEL\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AWA/107_OT.4331.30.2019_VENCLYXTO_%5BVenetoclaxum%5D_z_DEL_BIP.pdf).
  126. AOTMiT. (2019) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/108/AWA/108\\_OT.4331.27.2019\\_VENCLYXTO\\_%5BVenetoclaxum%5D\\_bez\\_DEL\\_firma\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/AWA/108_OT.4331.27.2019_VENCLYXTO_%5BVenetoclaxum%5D_bez_DEL_firma_BIP.pdf).
  127. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2012/Rozporzadzenie\\_MZ\\_minimalne\\_wymagania\\_03042012\\_pol.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf).
  128. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
  129. (2020) Procedural steps taken and scientific information after authorisation EPAR Venclyxto (Venetoclax). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/venclyxto-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/venclyxto-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) (5.6.2020).
  130. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (19.12.2016).
  131. ChPL MabThera (rytuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf) (5.6.2020).
  132. ChPL Blitzima (rytuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blitzima-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blitzima-epar-product-information_pl.pdf) (5.6.2020).

133. ChPL Riximyo (rytuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_pl.pdf) (5.6.2020).
134. ChPL Rixathon (rytuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixathon-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixathon-epar-product-information_pl.pdf) (5.6.2020).
135. ChPL Truxima (rytuksymab). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=38756> (5.6.2020).
136. ChPL Ruxience (rytuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ruxience-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ruxience-epar-product-information_pl.pdf) (5.6.2020).
137. ChPL Bendamustine Zentiva (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35108> (28.11.2018).
138. ChPL Bendamustine Glenmark (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35153> (28.11.2018).
139. ChPL Bendamustine STADA (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34487> (28.11.2018).
140. ChPL Bendamustine Accord (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32942> (28.11.2018).
141. ChPL Levact (bendamustyna). Dostęp: [http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL\\_Levact.pdf](http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf) (28.11.2018).
142. ChPL Bendamustine Kabi (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32848> (28.11.2018).
143. ChPL Bendamustine Sandoz GmbH. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=39245> (28.11.2018).
144. ChPL Bendamustyna medac (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34486> (28.11.2018).
145. Seymour JF. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2143.
146. Hus I, Jawniak D, Gorska-Kosicka M, Butrym A, Dziętczenia J, Wrobel T, Grzegorz M, Lech-Maranda E, Warzocha K, Waszczuk-Gajda A, Jedrzejczak WW, Krawczyk-Kulis M, Kyrzcz-Krzemien S, Poplawska L, Walewski J, i in. (2013) Bendamustine as monotherapy and in combination regimens for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis. *Chemotherapy* 59(4):280–289.
147. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (28.12.2016).

## 10. 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.	Hierarchiczny model aberracji chromosomowych na podstawie pracy Döhnera 2000 [62] .....	25
Tabela 7.	Badania przedstawiające związek parametru MRD z PFS oraz OS w opornej lub nawrotowej PBL .....	30
Tabela 8.	Skale oceny stopnia zaawansowania PBL [2, 87] .....	33
Tabela 9.	Sposób postępowania z pacjentem w zależności od stadium zaawansowania PBL [14] .....	33
Tabela 10.	Skala oceny stopnia zaawansowania PBL wg GCLLSG [86] .....	34
Tabela 11.	Zestawienie leków najczęściej stosowanych w leczeniu PBL z podziałem na grupy .....	35
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu PBL .....	40
Tabela 13.	Zalecane schematy leczenia u chorych z PBL bez del17p i/lub mTP53 .....	43
Tabela 14.	Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego leków zalecanych przez autorów wytycznych do stosowania w ≥II linii PBL [12] .....	48
Tabela 15.	Szczegółowe dane dotyczące charakterystyk populacji objętych refundacją w ramach poszczególnych terapii [12] .....	48
Tabela 16.	Rekomendacje finansowe dla VEN + RTX .....	49
	<b>[REDAKTOWANE]</b> .....	51
Tabela 18.	Podsumowanie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce .....	54
Tabela 19.	Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA .....	56
Tabela 20.	Komparatory dla VEN + RTX w poszczególnych subpopulacjach .....	57
Tabela 21.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia wenetoklaksem [8] .....	61
Tabela 22.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia rytuksymabem [131–136] .....	63
Tabela 23.	Status rejestracyjny produktów zawierających rytuksymab [130–136] .....	63
Tabela 24.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia ibrutynibem [90] .....	64
Tabela 25.	Częstość działań niepożądanych podczas stosowania bendamustyny w badaniach klinicznych [137–144] .....	66
Tabela 26.	Status rejestracyjny produktów zawierających bendamustynę [137–144] .....	66
Tabela 27.	Kryteria oceny skuteczności leczenia chorych na PBL wg <i>International on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)</i> [2, 14] .....	77
Tabela 28.	Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w II linii leczenia PBL w Polsce [12, 130, 147] .....	79
Tabela 29.	Szczegóły dotyczące obowiązujących programów lekowych w ≥II linii leczenia PBL [12] .....	82
Tabela 30.	Podsumowanie kryteriów kwalifikacji oraz realizacji programów lekowych dotyczących aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w populacji docelowej .....	84
Tabela 31.	Stanowiska ekspertów klinicznych w odniesieniu do aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w leczeniu ≥II linii PBL [125, 126] .....	84

## 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.	Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL w większości wcześniej nieleczonych z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Döhner 2000 [62].....	25
Wykres 8.	Krzywa przeżycia u pacjentów z PBL leczonych FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [63].....	26
Wykres 9.	Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PBL leczonych FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) z uwzględnieniem głównych nieprawidłowości chromosomalnych na podstawie pracy Badoux 2011 [63].....	26
Wykres 10.	Krzywa przeżycia całkowitego u pacjentów z PBL w zależności od obecności mutacji TP53 na podstawie pracy Zenz 2010 [64].....	27
Wykres 11.	Krzywa przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PBL w zależności od obecności mutacji TP53 na podstawie pracy Zenz 2010 [64].....	27
Wykres 12.	Model obrazujący zmiany obciążenia nowotworem w odpowiedzi na terapię na podstawie pracy Buckley 2013 [79] oraz stanowiska ERIC [80].....	29
Wykres 13.	Krzywa PFS i OS w zależności od statusu MRD oraz linii leczenia – na podstawie Kwok 2016 [72].....	31
Wykres 14.	Krzywa PFS i OS w zależności od statusu MRD – na podstawie pracy Appleby 2016 [84].....	31
Wykres 15.	Krzywa PFS i OS w zależności od statusu MRD i rodzaju MRD (krew obwodowa, szpik kostny) – na podstawie Lew 2020 [85].....	32
Wykres 16.	Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z PBL w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg skali Raia i Binieta.....	33
Wykres 17.	Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL wg skali GCLLSG [86].....	34

## 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.	Przewidywany czas przeżycia pacjentów z PBL z uwzględnieniem mutacji i aberracji cytogenetycznych w porównaniu z populacją ogólną. Przewidywany czas przeżycia oszacowano w 10-letniej perspektywie [66].....	28
Rysunek 3.	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 4.	Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Venclyxto® [8].....	60

## Aneks A. Dodatkowe materiały

### A.1. Ocena skuteczności leczenia

Tabela 27.  
Kryteria oceny skuteczności leczenia chorych na PBL wg *International on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* [2, 14]

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie
<b>Ogólna / Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b> [Overall / objective response rate]	Łączna częstość wystąpienia całkowitych i częściowych odpowiedzi: CR + PR
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</b> [Complete response]	Odpowiedź całkowita definiowana jest jako obecność <u>wszystkich</u> poniższych kryteriów po $\geq 2$ mies. od zakończenia terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba limfocytów <math>&lt; 4 \times 10^9/l</math></li> <li>• limfocyty w szp ku kostnym <math>&lt; 30\%</math> utkania, nietworzące grudek</li> <li>• brak znaczącej limfadenopatii (np. węzły chłonne <math>&gt; 1,5</math> cm średnicy)</li> <li>• brak splenomegalii lub hepatomegalii</li> <li>• brak objawów podmiotowych</li> <li>• elementy morfotyczne i parametry krwi w ilości <ul style="list-style-type: none"> <li>○ neutrofile: <math>&gt; 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>○ PLT <math>&gt; 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Hb <math>&gt; 110</math> g/l</li> </ul> </li> </ul>
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</b> [Partial response]	Częściowa odpowiedź definiowana jest jako obecność $\geq 1$ z poniższych kryteriów przez okres $\geq 2$ mies.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• spadek ilości limfocytów we krwi obwodowej o <math>\geq 50\%</math> w stosunku do wartości wyjściowych</li> <li>• limfadenopatia: zmniejszenie o <math>\geq 50\%</math></li> <li>• splenomegalia lub hepatomegalia: zmniejszenie o <math>\geq 50\%</math></li> </ul> <p>oraz uzyskania <math>\geq 1</math> z poniższych kryteriów bez konieczności stosowania czynników wzrostu, a w przypadku Hb również transfuzji krwi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neutrofile: <math>&gt; 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>• PLT <math>&gt; 100 \times 10^9/l</math> lub wzrost o <math>&gt; 50\%</math></li> <li>• Hb <math>&gt; 110</math> g/l lub wzrost o <math>&gt; 50\%</math></li> </ul>
<b>Progresja choroby (PD)</b> [Progressive disease]	Choroba progresywna w trakcie lub po zakończeniu terapii definiowana jest jako obecność $\geq 1$ z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• limfadenopatia</li> <li>• hepatomegalia lub splenomegalia: wzrost o <math>\geq 50\%</math> lub rozpoznanie <i>de novo</i></li> <li>• wzrost liczby limfocytów B o <math>\geq 50\%</math> z liczbą <math>\geq 5000 /\mu l</math></li> <li>• transformacja CLL w formę agresywną (np. transformacja Richtera)</li> <li>• obecność cytopenii związanej z PBL (neutropenii, anemii lub trombocytopenii) lub progresja cytopenii w okresie <math>\geq 3</math> mies. od zakończenia terapii definiowana jako: spadek Hb o 20 g/l lub w poziom <math>&lt; 100</math> g/l albo spadek PLT o <math>&gt; 50\%</math> lub poziom <math>&lt; 100 000/\mu l</math>.</li> </ul>
<b>Stabilizacja choroby (SD)</b> [Stable disease]	Choroba stabilna definiowana jest u pacjenta z brakiem CR lub PR, u którego jednocześnie nie doszło do rozwoju choroby progresywnej.
<b>Niepowodzenie leczenia (TF)</b> [Treatment failure]	Niepowodzenie terapii definiowane jest jako: brak odpowiedzi na leczenie ( <i>nonresponse</i> ), choroba stabilna, choroba progresywna lub zgon pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</b> [Progression free survival]	Czas przeżycia wolny od progresji definiowany jest jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia / randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b> <i>[Overall survival]</i>	Przeżycie całkowite mierzone jest od momentu rozpoczęcia leczenia / randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
<b>Choroba resztkowa (MRD)</b> <i>[Minimal residual disease]</i>	Choroba resztkowa definiowana jest u pacjentów z CR, u których za pomocą czułych metod diagnostycznych, np. PCR typu ASO stwierdza się obecność przetrwałych zmienionych nowotworowo komórek w ilościach nie wystarczających do wywołania objawów klinicznych, ale będących przyczyną nawrotu choroby.
<b>Nawrót choroby</b> <i>[Relapse]</i>	Nawrót choroby definiowany jest u pacjentów, którzy w wyniku leczenia osiągnęli CR lub PR, a następnie w ciągu $\geq 6$ mies. wykazują objawy progresji choroby.
<b>Choroba oporna na leczenie</b> <i>[Refractory]</i>	Choroba oporna definiowana jest jako niepowodzenie leczenia lub jako progresja w czasie $\leq 6$ mies. od podania leczenia indukującego remisję.

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

## A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 28.  
Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w II linii leczenia PBL w Polsce [12, 130, 147]

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w PBL	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w ≥ II linii PBL	
					✓ / x	Poziom odpłatności
<b>Inhibitor BCL-2</b>						
Wenetoklaks	Venclyxto®	• PBL u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii, w skojarzeniu z rytuksymabem	tabl. powlekane 10/50/100 mg	Rpz	✓	Bezpłatnie WLR B.103 <sup>a</sup>
		• PBL u dorosłych pacjentów, uprzednio nieleczonych, w skojarzeniu z obinutuzumabem			x	nie dotyczy
		• PBL u dorosłych pacjentów, w monoterapii w przypadku del17p lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się			✓	Bezpłatnie WLR B.103 <sup>b</sup>
		• PBL u dorosłych pacjentów w monoterapii w przypadku pacjentów bez del17p lub mTP53, u których zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie BCRi nie powiodło się			x	100%
<b>Inhibitory BCR</b>						
Ibrutynib	Imbruvica®	• PBL u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w monoterapii lub w terapii skojarzonej z bendamustyną i rytuksymabem	kapsułka twarda 140 mg	Rpz	✓	Bezpłatnie WLR B <sup>c</sup>
		• PBL u dorosłych pacjentów, uprzednio nieleczonych, w monoterapii lub skojarzeniu z obinutuzumabem			x	nie dotyczy
Idelalizyb	Zydelig®	• PBL u pacjentów, 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, w skojarzeniu z rytuksymabem	tabl. powlekane 100/150 mg	Rpz	x	100%
Akalabrutynib	Calquence®	Brak rejestracji na terenie UE				
Duwelizyb	Copiktra®	Brak rejestracji na terenie UE				
<b>Przeciwciała monoklonalne</b>						
Rytuksymab	MabThera®	• PBL w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100/500 mg	Rpz	✓	Bezpłatnie WLR C.51.
			koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1400/1600 mg		x	100%
	Blitzima®		✓		Bezpłatnie WLR C.51.	
	Riximyo®		koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100/500 mg		x	100%
	Rixathon®					
Ruxience®						

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w PBL	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w ≥ II linii PBL		
	Truxima®		koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml				
	Ritemvia®	Brak wskazania w PBL	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100/500 mg				
<b>Ofatumumab</b>	Arzerra®	Lek wycofany z obrotu na terenie UE					
	Lemtrada®	Brak wskazania w PBL	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 12mg/1,2 ml	Rpz	x 100%		
<b>Alemtuzumab</b>	MabCampath	Lek wycofany z obrotu na terenie UE			(✓) Nieodpłatny program firmy Genzyme (import docelowy)		
<b>Chemioterapeutyki</b>							
	Bendamustine Zentiva®						
	Bendamustine Glenmark®						
	Bendamustine STADA®						
<b>Bendamustyna</b>	Bendamustine Accord®	• 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 <sup>d</sup>	
	Levact®						
	Bendamustine Kabi®						
	Bendamustine Sandoz GmbH®						
	Bendamustine medac					x	100%
<b>Cyklofosfamid</b>	Endoxan®	• PBL	tabl. drażowane 50 mg	Rp	✓	Bezpłatnie WLR C.13 / bezpłatnie do limitu WLR A <sup>e</sup>	
			proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 200/1000 mg	Lz	✓	Bezpłatnie WLR C.13	
<b>Fludarabina</b>	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 wstrzykiwań i infuzji 25 mg/ml	Rp	x	100%	
	Fludarabine Actavis®						



Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w PBL	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w ≥ II linii PBL
<b>Glikokortykosteroidy</b>					
	Metypred®		tabl. 4/16 mg	Rp	✓ Ryczałt WLR A <sup>f</sup> (4,38 – 6,83 zł)
	Medrol®		tabl. 4/16 mg	Rp	✓ Ryczałt WLR A <sup>f</sup> (4,40 – 11,38 zł)
	Solu-Medrol®	• Leczenie paliatywne: <b>białaczki i chłoniaki u dorosłych</b> , ostra białaczka u dzieci	proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 40/125/250/500/1000 mg	Rp	x 100%
<b>Metyloprednizolon</b>	Depo-Medrol®		zawiesina do wstrzykiwań 40mg/ml	Rp	✓ 50% WLR A <sup>e</sup> (7,39 zł)
	Methylprednisolone Sopharma®		proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 40/250 mg	Rp	x 100%
	Meprelon®	Brak wskazania w PBL	tabl. 4/8/16 mg	Rp	
			proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 16/32/250/1000 mg	Rp	

STAN NA DZIEŃ: 1 marca 2020 r.: ✓ – Refundowany ze środków publicznych x – Nierefundowany ze środków publicznych;

KD – kat. dostępności; WLR – wykaz leków refundowanych; Rp – leki wydawane na receptę do zastrzeżonego stosowania, Rp – leki wydawane na receptę; Lz – leki stosowane w lecznictwie zamkniętym

a) Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego B.103, refundacja wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem obejmuje dorosłych pacjentów z PBL bez del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0–1 i stwierdzoną opornością PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii (definiowanej jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia leczenia) lub stwierdzonym wczesnym nawrotem PBL po 1 linii immunochemioterapii (definiowanym jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) oraz dorosłych pacjentów z oporną/nawrotową PBL z del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0-1.

b) Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego, refundacja wenetoklaksu w monoterapii obejmuje dorosłych pacjentów z PBL z del17p i/lub mTP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem.

c) Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego, ibrutynib w monoterapii jest refundowany u dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową PBL z del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0–2.

d) Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym C.67, refundacja obejmuje leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej – leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny.

e) W nowotworach złośliwych i wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

f) We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

### A.3. Materiały dodatkowe do opisu aktualnej praktyki klinicznej w Polsce

Tabela 29.  
Szczegóły dotyczące obowiązujących programów lekowych w ≥II linii leczenia PBL [12]

Terapia	Kryteria kwalifikacji	Kryteria uniemożliwiające kwalifikację	Dawkowanie
<b>Nawrotowa/oporna PBL z del17p i/lub mTP53</b>			
<b>VEN+RTX (PrL B.103)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej,</li> <li>stan sprawności ECOG 0–1,</li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z ChPL,</li> <li>potwierdzona obecność del17p lub mTP53</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jednoczesne stosowanie silnych inh bitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,</li> <li>jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,</li> <li>aktywne, ciężkie zakażenia</li> <li>stan silnie obniżonej odporności,</li> <li>ciąża lub karmienie piersią,</li> <li>nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,</li> <li>aktywne zapalenie wątroby typu B</li> </ul>	Dawka początkowa wenetoklaksu wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tyg. aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg. Po zakończeniu miareczkowania dawki, zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę. Dawka początkowa rytuksymabu w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Terapię wenetoklaksem należy przyjmować przez okres 24 mies. począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu.
<b>VEN (PrL B.103)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej,</li> <li>obecność wskazań do leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL),</li> <li>pacjenci z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem,</li> <li>brak przeciwwskazań wynających ChPL.</li> </ul>	Nie zdefiniowano.	Dawka początkowa wenetoklaksu wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tyg. aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg. Po zakończeniu miareczkowania dawki, zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg/dobę.
<b>IBR (PrL B.92)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53,</li> <li>stan sprawności według WHO 0–2,</li> <li>wiek powyżej 18 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie jednocześnie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K,</li> <li>niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pough,</li> <li>niewydolność serca stopień III i IV wg NYHA (<i>New York Heart Association</i>),</li> <li>aktywne, ciężkie zakażenia,</li> <li>ciąża,</li> <li>nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>udział w programie wczesnego dostępu do leczenia ibrutynibem</li> </ul>	W ramach PrL zalecana dawka brutyn bu wynosi 420 mg tj. 3 kapsułki podawane raz na dobę, a ewentualna zmiana dawkowania preparatu powinna być dokonywana zgodnie z aktualną ChPL. Leczenie w ramach ww. PrL trwa do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnej z ChPL.

Terapia	Kryteria kwalifikacji	Kryteria uniemożliwiające kwalifikację	Dawkowanie
		<b>Nawrotowa/oporna PBL bez del17p/mTP53</b>	
<b>VEN+RTX (PrL B.103)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18 lat i powyżej,</li> <li>• stan sprawności wg ECOG 0–1,</li> <li>• brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają zChPL,</li> <li>• brak del17p lub/i mutacji TP53 (mTP53),</li> <li>• stwierdzona: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ oporność PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii (definiowana jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) lub</li> <li>○ wczesny nawrót PBL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,</li> <li>• jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,</li> <li>• aktywne, ciężkie zakażenia</li> <li>• stan silnie obniżonej odporności,</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią,</li> <li>• nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,</li> <li>• aktywne zapalenie wątroby typu B</li> </ul>	<p>Dawka początkowa wenetoklaksu wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tyg. aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg. Po zakończeniu miareczkowania dawki, zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę. Dawka początkowa rytuksymabu w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Terapię wenetoklaksem należy przyjmować przez okres 24 mies. począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu.</p>

Tabela 30.

Podsumowanie kryteriów kwalifikacji oraz realizacji programów lekowych dotyczących aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w populacji docelowej

Kryteria	VEN+RTX (PrL B.103)	VEN (PrL B.103)	IBR (PrL B.92)
Del17p i/lub mTP53	TAK	NIE	TAK
Wiek	≥18 lat	≥18 lat	≥18 lat
Stan sprawności	ECOG 0–1	ECOG 0–1	Brak ograniczeń
Niepowodzenie uprzedniej linii	Oporność	TAK	TAK
	Nawrót wczesny	TAK	TAK
	Nawrót późny	TAK	NIE
Wcześniejsza terapia	Brak ograniczeń	CIT	IBR
Liczba pacjentów w programie	2019 r.	70 <sup>a</sup>	494

a) Brak jest odrębnych danych dla liczby pacjentów stosujących wenetoklaks w monoterapii i skojarzeniu.

Tabela 31.

Stanowiska ekspertów klinicznych w odniesieniu do aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w leczeniu ≥II linii PBL [125, 126]

Ekspert	Stosowane opcje terapeutyczne w Polsce	Szczegóły
<b>Pacjenci bez del17p i/lub mTP53</b>		
Ekspert 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FCR/CCR</li> <li>• BEND + RTX</li> <li>• CLB+anty-CD20</li> <li>• FCR/CCR lite</li> </ul>	<p>„U młodszych pacjentów: fludarabina/biodrybina+cyklofosfamid+rytuksymab U starszych pacjentów lub z istotnymi schorzeniami współistniejącymi: bendamustyna+rytuksymab, chlorambucyl + przeciwciało monoklonalne anty CD20, FCR/CCR w dawkach zredukowanych”</p>
Ekspert 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FCR</li> <li>• BEND + RTX</li> <li>• OFA<sup>a</sup></li> <li>• IBR<sup>b</sup></li> <li>• VEN<sup>b</sup></li> </ul>	<p>FCR, BR, ofatumumab w dostępie światowym uzyskanym po akceptacji producenta; ibrutinib, venetoclax</p>
<b>Pacjenci z del17p i/lub mTP53</b>		
Ekspert 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IBR</li> <li>• VEN</li> </ul>	<p>„Ibrutinib, wenetoklaks w monoterapii po niepowodzeniu leczenia ibrutinibem”</p>
Ekspert 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IBR</li> <li>• ALEM<sup>c</sup> + DEX</li> </ul>	<p>„ibrutinib, alemtuzumab+DEX”</p>
Ekspert 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IBR</li> <li>• VEN</li> </ul>	<p>„ibrutinib, wenetoklaks”</p>

a) Ofatumumab aktualnie jest wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej.

b) Opcja nie jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu pacjentów bez del17p i/lub mTP53.

c) Opcja niezarejestrowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu. Pojedynczy pacjenci z PBL mogą otrzymać alemtuzumab bezpłatnie w ramach programu prowadzonego przez firmę Genzyme (Campath Distribution Program).