



BIAŁA
KSIĘGA

**przewlekła
białaczka
limfocytowa**

WARSZAWA
2017

OPRACOWANIE RAPORTU:

HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k

ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34



Kierownik projektu:

dr hab. n. med. Maciej Niewada [HealthQuest]
Natalia Wierzbicka [Janssen -Cilag Polska]

Autorzy raportu:

mgr inż. Katarzyna Jaškowiak [HealthQuest]
dr hab. n. med. Dominik Golicki [HealthQuest]

RAPORT ZOSTAŁ SFINANSOWANY I PRZEPROWADZONY NA ZLECENIE:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa
tel. +48 22 237 60 00

PARTNERZY SPOŁECZNI:

Fundacja „Razem w Chorobie”

Konsylium Pacjentów z Nowotworami Krwi:

- Fundacja „Instytut Ochrony Zdrowia”
- Fundacja „Razem w Chorobie”
- Stowarzyszenie Chorych
na Przewlekłą Białaczkę Szpikową
- Stowarzyszenie Pomocy Chorym
na Nowotwory Krwi w Zamościu
- Fundacja „Carita”

PARTNERZY STRATEGICZNI:

Polska Unia Onkologii



OPRACOWANIE GRAFICZNE:

DEDADI





BIAŁA
KSIĘGA

**przewlekła
białaczka
limfocytowa**

Konsultacji merytorycznych udzielili:

prof. dr hab.
IWONA HUS

Klinika Hematologii
i Transplantacji Szpiku,
Uniwersytet Medyczny
w Lublinie

„Należy podkreślić, że Biała Księga PBL jest pierwszym tego typu opracowaniem z zakresu hematologii. Dotyczy najczęstszej białaczki występującej u osób dorosłych i przedstawia aktualne zasady diagnostyki i leczenia PBL oraz sytuację chorych w Polsce na tle innych krajów europejskich, pokazując istotną potrzebę zmian, dzięki którym możliwe będzie zbliżenie wyników leczenia polskich pacjentów do tych uzyskiwanych w Europie. Z całą pewnością bardzo wartościowa i potrzebna pozycja”.

prof. dr hab.
KRZYSZTOF GIANNOPOULOS

Zakład Hematoonkologii
Doświadczalnej,
Uniwersytet Medyczny
w Lublinie

Oddział Hematologiczny,
Centrum Onkologii Ziemi
Lubelskiej im. św. Jana z Dukli

„Biała Księga PBL jest unikalnym opracowaniem dotyczącym sytuacji chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce. W opracowanym raporcie zwrócono m.in. uwagę na konieczność zwiększenia dostępności do hematologa, który odpowiada zarówno za właściwą diagnozę, jak również obserwację i kwalifikację do leczenia. Uważam, że przedstawiona analiza będzie dobrym narzędziem umożliwiającym poprawienie dostępności do optymalnego leczenia dla chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową”.

dr hab. prof. nadzw.
KRZYSZTOF JAMROZIAK

Klinika Hematologii,
Instytutu Hematologii
i Transfuzjologii w Warszawie

„Biała Księga PBL stanowi formę raportu na temat aktualnych zasad diagnostyki i terapii PBL, a także praktycznych możliwości ich zastosowania w warunkach polskich. W przystępny sposób wskazuje, jakie działania należy podjąć, aby zwiększyć efektywność leczenia polskich pacjentów z PBL”.

prof. dr hab.
TADEUSZ ROBAK

Klinika Hematologii,
Uniwersytet Medyczny
w Łodzi

„Opracowanie dostarcza wyczerpujących i aktualnych informacji w zakresie kliniki i współczesnej terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Szczególnie cenna jest ocena dostępności nowych leków dla polskich pacjentów”.

lek. med.
MICHAŁ SUTKOWSKI

Kolegium Lekarzy
Rodziny w Polsce

„Bestseller hematoonkologiczny. Biała księga PBL to analityczne opracowanie, wyznaczające aktualny i niezbędny wzorzec kliniki i terapii dla chorych oraz wektor koniecznych dla nich zmian w polskich realiach”.

prof. dr hab.
DARIUSZ WOŁOWIEC

Katedra i Klinika Hematologii,
Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku
Uniwersytetu Medycznego
we Wrocławiu

„Leczenie pacjentów chorych na przewlektą białaczkę limfocytową jest często wyzwaniem nie tylko merytorycznym, ale i logistycznym. Obecny system ochrony zdrowia nie zapewnia bowiem pacjentom dostępu do wszystkich najnowszych i uznanych za skuteczne technologii medycznych. Istotną zaletą Białej Księgi PBL jest zidentyfikowanie najistotniejszych problemów w tym obszarze, co może być bardzo pomocne wszystkim osobom i instytucjom zainteresowanym poprawą opieki nad chorymi na tę najczęstszą w populacji osób dorosłych postać białaczki”.



Spis treści

1. PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA /08

- Co to jest przewlekła białaczka limfocytowa? /09
- Jakie są objawy przewlekłej białaczki limfocytowej? /10
- Co jest przyczyną przewlekłej białaczki limfocytowej? /12
- Przewlekła białaczka limfocytowa wysokiego ryzyka /13
- Jak często występuje przewlekła białaczka limfocytowa? /15
- Kto choruje na przewlekłą białaczkę limfocytową? /16
- Jakie jest rokowanie w przewlekłej białaczce limfocytowej? /19
- Przewlekła białaczka limfocytowa a starzejące się społeczeństwo /21

2. LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ /22

- Jak leczy się przewlekłą białaczkę limfocytową? /23
- Terapie przełomowe w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej /26
- Przeciwciała monoklonalne anty-CD20 /36
- Inhibitory szlaku BCR w leczeniu CLL /37

3. LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ - perspektywa polska /42

- Dotychczasowe leczenie CLL w Polsce /43
- Dostęp do innowacyjnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej /45
- Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna pacjenta z CLL /52

4. SPECYFIKA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ /54

5. PROBLEMY SYSTEMOWE DOTYKAJĄCE CHORYCH Z CLL /58

6. PROPOZYCJE ZMIAN SYSTEMOWYCH UŁATWIAJĄCYCH DOSTĘP DO LECZENIA I OPIEKI NAD CHORYMI Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ /62

7. PODSUMOWANIE /64

SPIS TABEL I RYCIN /68

8. PIŚMIENNICTWO /70



**Przewlekła
białaczka
limfocytowa**

1

Co to jest przewlekła białaczka limfocytowa?

Przewlekła białaczka limfocytowa PBL jest rodzajem nowotworu, w którym dochodzi do niekontrolowanego namnażania i gromadzenia dojrzałych limfocytów we krwi i szpiku, a z czasem również w węzłach chłonnych, śledzionie i wątrobie. W tym typie białaczki limfocyty mają na swojej powierzchni antygeny charakterystyczne dla linii B-komórkowej (CD19, CD20, CD23) w połączeniu z antygenem typowym dla linii T (CD5)^{1,2}.

PBL pozostaje chorobą nieuleczalną z wyjątkiem nielicznych przypadków, gdy możliwe jest przeszczepienie szpiku kostnego od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, tzw. przeszczepienie allogeniczne (alloSCT). Procedura ta wykonywana jest tylko u osób młodych (< 65 r.ż.) i wiąże się z dużym ryzykiem powikłań i dużą śmiertelnością. Dotychczas celem leczenia było eliminowanie objawów ogólnych, przeciwdziałanie cytopeniom i kontrolowanie liczby leukocytów. Obecnie, w związku z wprowadzeniem nowych metod leczenia, celem jest – szczególnie u młodszych osób – uzyskanie całkowitej remisji, a nawet eradykacja choroby resztkowej, co wpływa na wydłużenie przeżycia wolnego od choroby i całkowitego przeżycia chorych³.

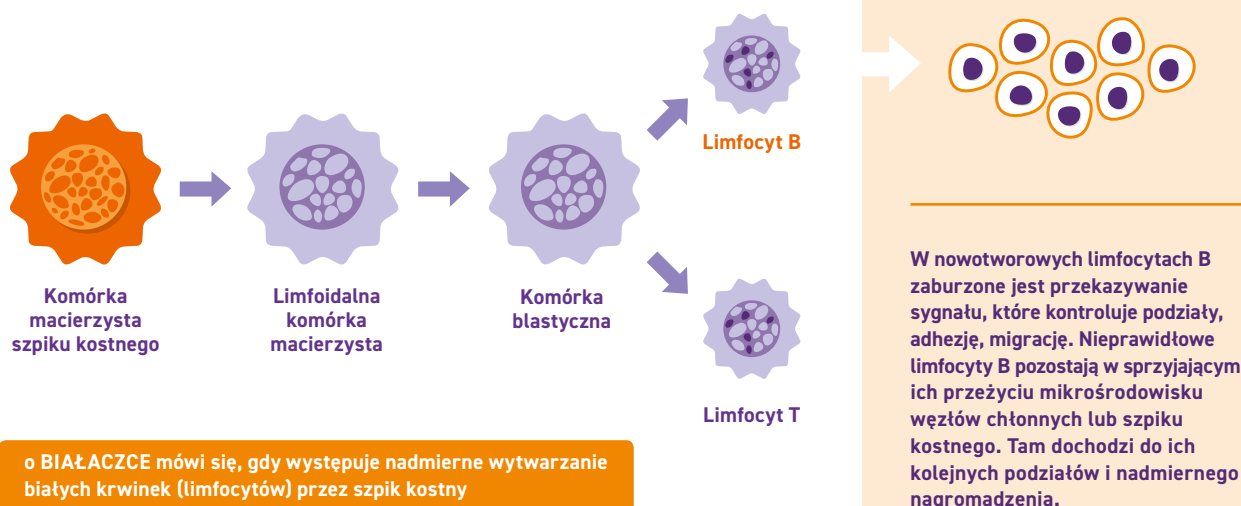
Lekarz hematolog: „Rozpoznanie jest często przypadkowe, [pacjenci] nie spodziewają się tej choroby – jest ona wykrywana przy okazji badań okresowych, w wielu przypadkach nie daje dolegliwości; pacjenci nagle stają się osobami chorymi (...)”⁵.

Jakie są objawy przewlekłej białaczki limfocytowej?

Przebieg przewlekłej białaczki limfocytowej jest zróżnicowany i często bezobjawowy. Około 30% chorych w chwili rozpoznania nie ma żadnych objawów choroby⁴. W tym okresie choroba jest wykrywana przypadkowo, podczas rutynowej kontroli morfologii krwi⁵.

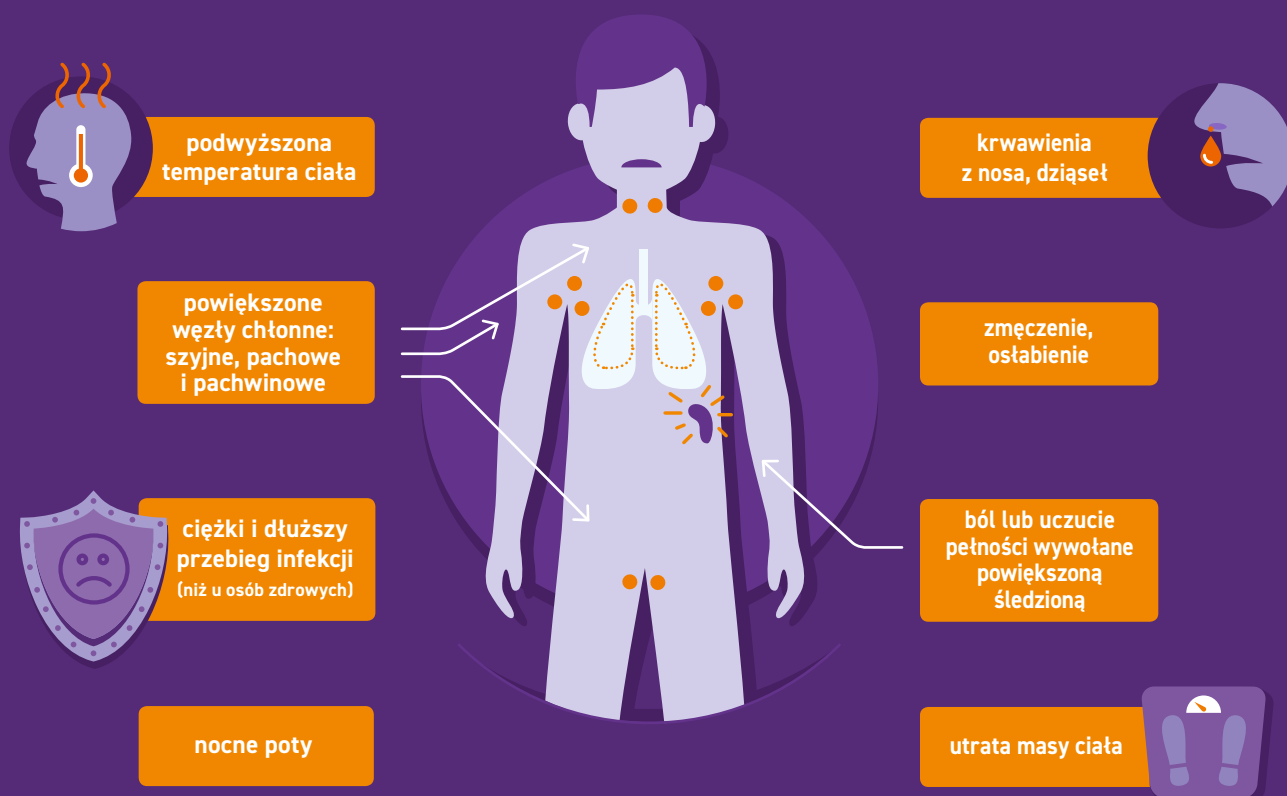
U pozostałych chorych objawy mogą być różne i niespecyficzne, zależnie od stopnia zaawansowania choroby. Najczęstszym objawem PBL jest niebolesne powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (limfadenopatia) i zmęczenie. Objawy ogólne, takie jak: utrata masy ciała większa niż 10% w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała utrzymująca się dłużej niż 2 tygodnie, poty nocne – występują u około 10% chorych⁴. U innych chorych głównym objawem choroby mogą być powikłania związane z PBL, takie jak obniżenie liczby krwinek czerwonych i płytek krwi, obniżenie odporności i zwiększona skłonność do zakażeń⁶.

CZYM JEST PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA (PBL)



o BIAŁACZCE mówi się, gdy występuje nadmierne wytwarzanie białych krwinek (limfocytów) przez szpik kostny

OBJAWY PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ (PBL)



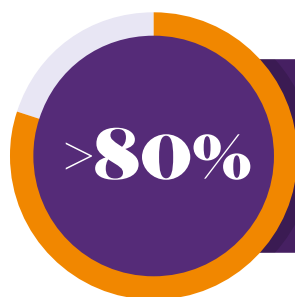
około
30%

**CHORYCH W CHWILI
ROZPOZNANIA
NIE MA ŻADNYCH
OBJAWÓW CHOROBY**

Co jest przyczyną przewlekłej białaczki limfocytowej?

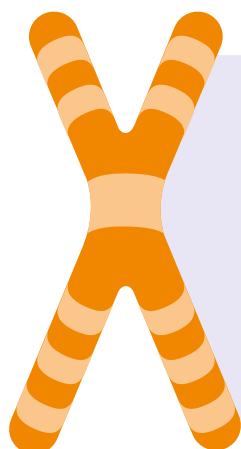
Przyczyny przewlekłej białaczki limfocytowej nie są znane. Obserwowane jest częstsze występowanie choroby rodzinnie, co może świadczyć o pewnych predyspozycjach genetycznych do wystąpienia tej choroby¹.

ZABURZENIA GENETYCZNE OBSERWOWANE U CHORYCH NA BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ



Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą, w przebiegu której identyfikuje się wiele nieprawidłowości genetycznych. Zmiany genetyczne obserwowane w limfocytach białaczkowych mają istotny wpływ na przebieg choroby, odpowiedź na leczenie, a w konsekwencji na rokowanie.

Zmiany genetyczne najczęściej mają charakter delecji fragmentów ramion chromosomów, występują u ponad 80% chorych i u nowo zdiagnozowanych chorych dotyczą:



- 55% delecji fragmentu długiego ramienia chromosomu 13 (del13q) – u 55% chorych,
- 18% delecji fragmentu długiego ramienia chromosomu 11 (del11q) – u 18% chorych,
- 16% trisomii chromosomu 12 – u 16% chorych,
- 7% delecji fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) – u 7% chorych.

Źródło: Giannopoulos K. Biologia i rokowanie w przewlekłej białaczce limfocytowej. Acta Haematologica Polonia 2010; 41: 3, 433-440.
van Leeuwen JE, Samelson LE. T cell antigen-receptor signal transduction. Curr Opin Immunol. 1999; 11: 242-248.

Przewlekła białaczka limfocytowa wysokiego ryzyka

Jeszcze na początku lat 80. przewlekła białaczka limfocytowa uważana była za chorobę jednorodną (homogenną) o powolnym przebiegu⁷. Współczesna wiedza na temat tej choroby wskazuje, że jest to choroba złożona (heterogenna), zarówno w obrazie klinicznym, jak i pod względem charakterystyki genetycznej⁸.

Obserwowana różnorodność przebiegu PBL od lat poddawana jest ocenie. Opracowano listę kryteriów klinicznych i molekularnych, na podstawie których próbuje się klasyfikować chorych w zależności od prognozowanego rozwoju choroby. Chorzy na PBL wysokiego ryzyka to pacjenci, u których stwierdza się postępującą chorobę i cechy wskazujące, że wyniki leczenia standardowymi terapiami będą gorsze, a przeżycie krótsze niż u chorych z grupy standardowego ryzyka^{9,10}.

Obecnie przewlekłą białaczkę limfocytową wysokiego ryzyka diagnozuje się u chorych, u których występuje:^{11,12}

- delecja 17p i/lub mutacja genu TP53 w limfocytach białaczkowych,
- szybki nawrót choroby (krótszy niż 24 miesiące) po intensywnym leczeniu immunochemioterapią,
- oporność na leczenie jednym z chemioterapeutyków z grupy analogów puryn – fludarabiną.

Z klinicznego punktu widzenia najistotniejszą zmianą genetyczną jest delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p), która powoduje szybszą progresję choroby i skrócenie czasu przeżycia. Konsekwencją tej zmiany genetycznej jest brak w komórkach nowotworowych genu supresorowego TP53, co skutkuje opornością na leczenie chemioterapeutykami, których mechanizm działania jest zależny od prawidłowego funkcjonowania tego genu. Do terapii tych

zaliczane są m.in. powszechnie stosowane w leczeniu PBL analogi puryn¹³. Nawet w przypadku braku zidentyfikowanych niekorzystnych czynników genetycznych, słaba odpowiedź na leczenie standardową intensywną chemioterapią wiąże się z szybszym nawrotem choroby w przyszłości i krótszym przeżyciem¹². U chorych na PBL, wraz z postępem choroby, stwierdza się gromadzenie niekorzystnych mutacji genetycznych – zwłaszcza delecji 17p i 11p. Ponadto, im więcej nawrotów doświadczą chorzy, tym bardziej oporni stają się na kolejne linie leczenia¹⁴. Szacuje się, że odsetek chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wysokiego ryzyka stanowi około 10 – 15% poddanych leczeniu I linii¹². O ile delecję 17p stwierdza się u 7–12% chorych w I linii, to odsetek ten wzrasta do 23 – 50% wśród pacjentów wymagających leczenia nawrotu choroby^{10,15,16}.

Populacja chorych na PBL wysokiego ryzyka nie jest duża, ale zasługuje na szczególną uwagę. W grupie tej osiągnięcie trwałej remisji za pomocą standardowej, powszechnie stosowanej immunochemioterapii, jest niezwykle trudne¹¹. Przewlekła białaczka wysokiego ryzyka stanowi obecnie wskazanie do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) – procedury wiążącej się z dużym ryzykiem zgonu i rzadko wykonywanej ze względu na zaawansowany wiek chorych, zły stan ogólny i choroby współistniejące⁴.

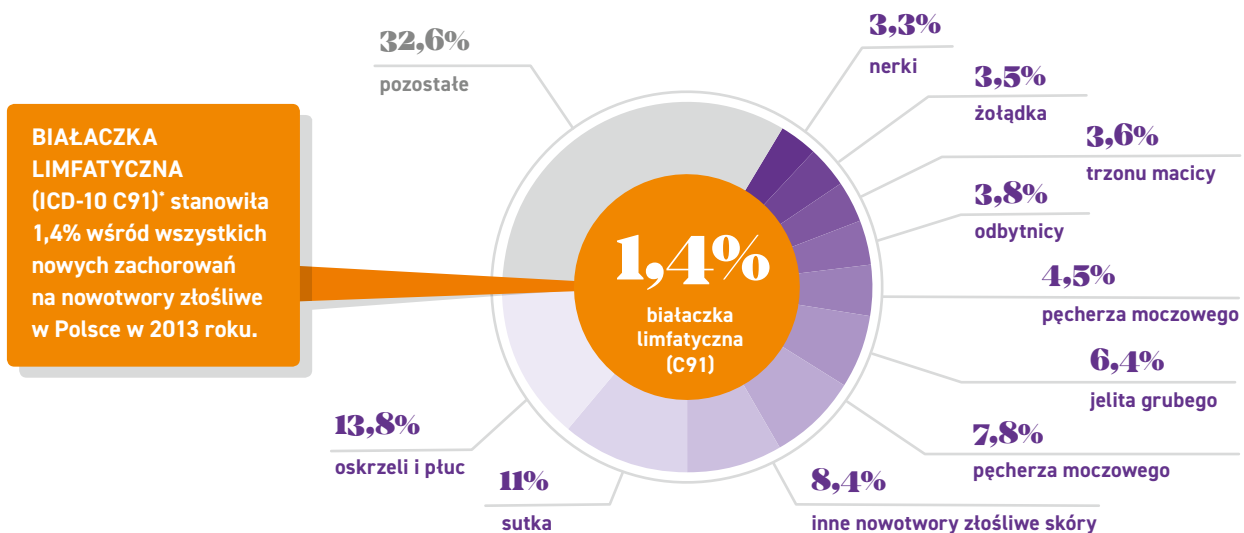
Tab. 1. Struktura zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych i białaczki limfocytowej (ICD-10 C91) w Polsce w 2013 roku [opracowanie własne na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)]¹¹⁸.

	ICD-10	Nowotwór złośliwy*	Liczba nowych zachorowań	Liczba zgonów
1.	C34	oskrzeli i płuc	21 524	22 628
2.	C50	sutka	17 286	5881
3.	C44	inne nowotwory złośliwe skóry	13 196	189
4.	C61	gruczołu krokowego	12 162	4281
5.	C18	jelita grubego	10 001	7188
6.	C67	pęcherza moczowego	6965	3413
7.	C20	odbytnicy	5898	3374
8.	C54	trzonu macicy	5706	1243
9.	C16	żołądka	5402	5232
10.	C64	nerki	5143	2584
...				
18.	C91	białaczka limfocytowa	2234	1307

Jak często występuje przewlekła białaczka limfocytowa?

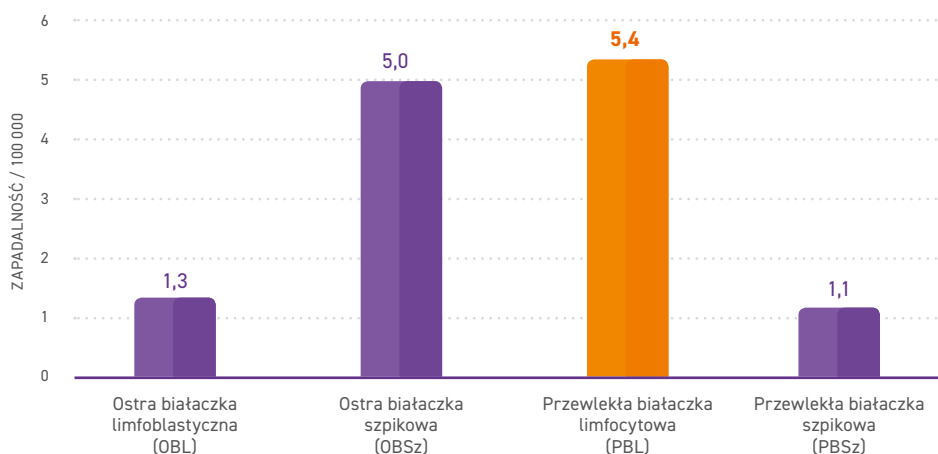
Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej rozpoznawanym rodzajem białaczki u dorosłych i stanowi 25 – 30% wszystkich białaczek¹⁷ (porównaj Ryc. 1). Według danych NFZ, w Polsce w 2015 roku było około 16,7 tys. chorych, u których rozpoznano tę jednostkę chorobową¹⁸. Oszacowana na podstawie danych NFZ liczba nowych przypadków PBL w Polsce jest stabilna na przestrzeni ostatnich 10 lat i wynosi około 1900 przypadków rocznie¹⁹. Zapadalność na PBL szacowana jest na około 4,2 – 5,0 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok^{4,19}. Podobną zapadalność obserwuje się w Europie (na podstawie wyników badania HAEMACARE – 4,92 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok)²⁰. Bardziej precyzyjne badania z zastosowaniem immunofenotypizacji wykazały, że roczna zachorowalność na PBL wynosi aż 7,99/100 tys. i jest dwukrotnie wyższa od danych rejestracyjnych²¹.

ZACHOROWANIA NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2013 R.



* Dane KRN są niedoprecyzowane i dotyczą głównych grup rozpoznawanych wg kodu ICD-10. Wobec tego dane dotyczące grupy białaczek limfocytowych (C91) obejmują – poza przewlekłą białaczką limfocytową (C91.1) – także inne rozpoznania w tej grupie.

Ryc. 1. Liczba nowych przypadków poszczególnych białaczek na 100 tys. mieszkańców rocznie (zapadalność) w Wielkiej Brytanii w latach 2011-2013 [opracowanie własne na podstawie danych rejestru Cancer Research UK]¹⁹.



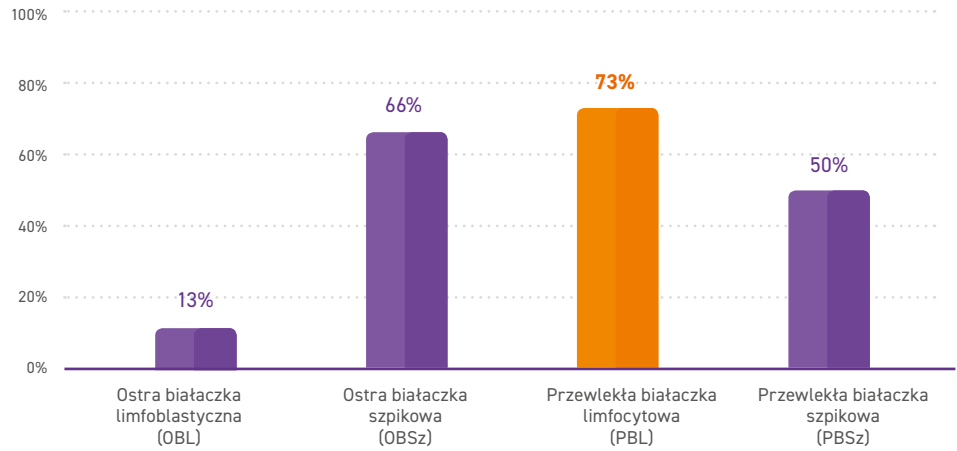
Kto choruje na przewlekłą białaczkę limfocytową?

Według danych epidemiologicznych przewlekła białaczka limfocytowa dotyka przede wszystkim osoby starsze. Około 70% przypadków PBL rozpoznawanych jest u osób powyżej 65 roku życia²³. Według danych amerykańskich przeciętny wiek, w którym rozpoznawana jest przewlekła białaczka limfocytowa, wynosi 70 lat²⁴. Według danych NFZ, w Polsce PBL diagnozowana jest u osób nieco młodszych – średnio 63 lat u mężczyzn i 66 lat u kobiet¹⁹.

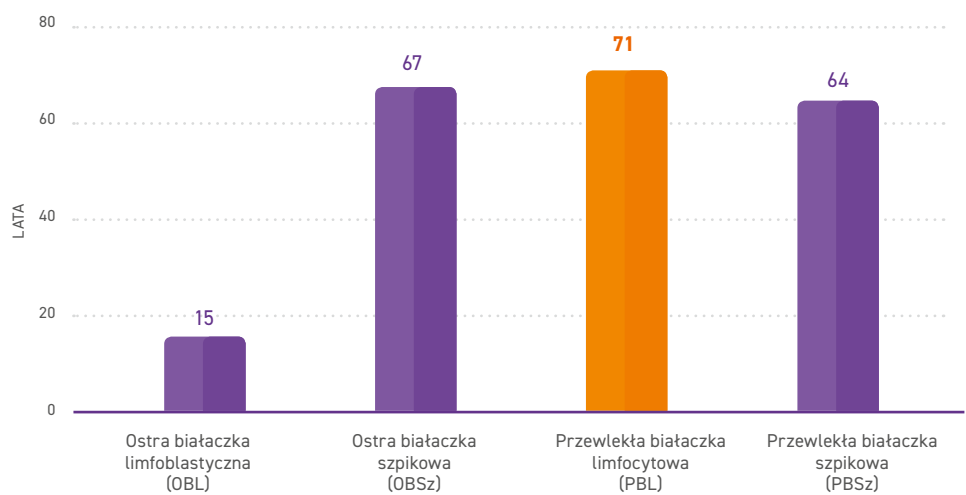
Ryzyko zachorowania na przewlekłą białaczkę limfocytową rośnie wraz z wiekiem – współczynnik zapadalności na PBL u osób w wieku powyżej 65 roku życia osiąga poziom ponad 20 przypadków rocznie na 100 tys. mieszkańców i wzrasta w starszych grupach wiekowych (porównaj Ryc. 4)^{20,23}. Europejskie dane epidemiologiczne wskazują, że chorzy na PBL stanowią najbardziej zaawansowaną wiekiem populację wśród osób cierpiących na białaczki (porównaj Ryc. 2 i Ryc. 3).

Przewlekła białaczka limfocytowa występuje blisko 1,5 – 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet – liczba nowych przypadków u kobiet i mężczyzn na 100 tys. osób na rok wynosi odpowiednio 3,9 i 6,9^{20,23}.

Ryc. 2. Średni odsetek osób w wieku 65 lat i więcej wśród nowo rozpoznanych chorych na białaczkę [Wielka Brytania, lata 2011 – 2013; opracowanie własne na podstawie danych rejestru Cancer Research UK]¹¹⁹.



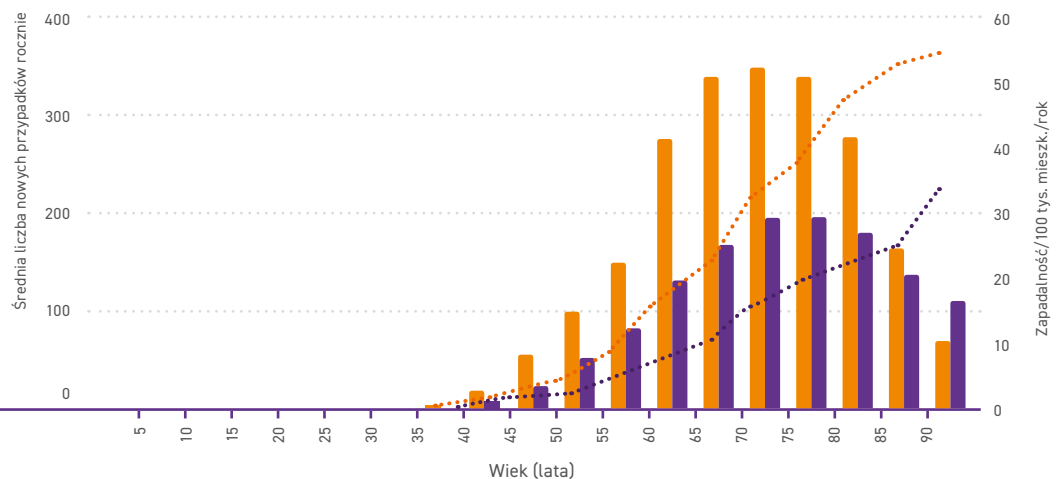
Ryc. 3. Mediana wieku chorych w momencie rozpoznania poszczególnych rodzajów białaczek [Stany Zjednoczone, lata 2009 – 2013; opracowanie własne na podstawie danych z rejestru SEER]¹²⁰.



Ryc. 4. Średnia liczba nowych przypadków i roczna zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową wśród mężczyzn i kobiet w poszczególnych grupach wiekowych w Wielkiej Brytanii w latach 2011–2013.

[Opracowanie własne na podstawie danych z rejestru Cancer Research UK]¹¹⁹

- kobiety (zapadalność)
- mężczyźni (zapadalność)
- kobiety (liczba przypadków)
- mężczyźni (liczba przypadków)



JAK CZĘSTO WYSTĘPUJE PBL



PBL TO NAJCZĘŚCIEJ ROZPOZNAWANY RODZAJ BIAŁACZKI U DOROSŁYCH

stanowi blisko **30%** wszystkich białaczek

Liczba nowych przypadków PBL w Polsce (rocznie):



na **100 000** mieszkańców

ŚREDNI WIEK PRZY ROZPOZNANIU PBL W POLSCE:



mężczyźni

▶ **63 lata**

66 lat ◀



kobiety

Źródło: Brugiatelli M, Bandini G, Barosi G, et al. 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. 2006 Dec;91(12):1662-73.

Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010 Nov 11;116(19):3724-34.

Cancer Research UK. Statistics by cancer type.

<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type> [dostęp: 10.05.2016]

Raport: Białaczka limfatyczna. Dane i Analizy, Kraków 2015, str. 1-53.

Jakie jest rokowanie w przewlekłej białaczce limfocytowej?

Przewlekła białaczka limfocytowa w 1/3 przypadków przebiega w sposób łagodny, z czasem przeżycia sięgającym nawet 10 – 20 lat. W pozostałych przypadkach choroba może od początku mieć przebieg agresywny i doprowadzić do zgonu w ciągu kilku lat lub po okresie łagodnego przebiegu zakończyć się ciężkimi powikłaniami i śmiercią^{1,3}.

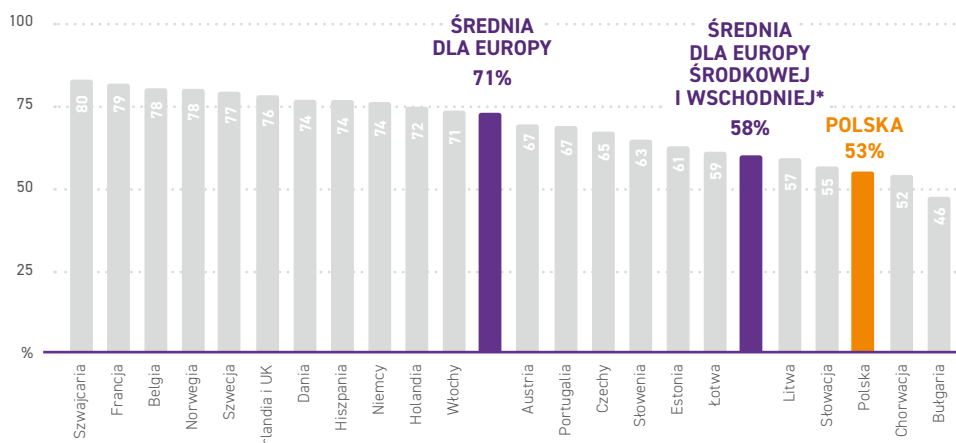
Wyniki projektu badawczego „EURO CARE” – dotyczącego przeżywalności chorych z nowotworem w poszczególnych regionach i państwach Europy – wskazują, że w Polsce odsetek chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, przeżywających 5 lat od momentu diagnozy, jest jednym z najniższych w Europie, a nawet w Europie Środkowej i Wschodniej. Średni odsetek przeżyć 5-letnich dla całej Europy jest stosunkowo wysoki i wynosi 71%. Równocześnie w Polsce 5-letnie przeżycie obserwowane jest na poziomie tylko 53%, co jest wartością o 18 punktów procentowych niższą w porównaniu ze średnią dla całej Europy oraz o 5 punktów procentowych niższą w porównaniu ze średnią dla regionu Europy Środkowej i Wschodniej (porównaj Ryc. 5)²².

PORÓWNANIE ŚREDNIEGO ODSETKA PRZEŻYĆ 5-LETNICH W EUROPIE I W POLSCE



Ryc. 5. Średni odsetek 5-letnich przeżyć u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w poszczególnych krajach Europy w latach 2000 – 2007 na podstawie wyników badania EURO CARE-5²².

* Kraje uwzględnione w oszacowaniu średniego odsetka 5-letniego przeżycia w przewlekłej białaczce limfocytowej w regionie Europy Środkowej i Wschodniej: Bułgaria, Republika Czeska, Estonia, Litwa, Łotwa, Polska, Słowacja²².



*Wartość mediany czasu przeżycia oznacza taki czas obserwacji, do którego u połowy obserwowanych pacjentów w danej grupie wystąpił zgon, a połowa pacjentów żyje nadal.

[na podst. Fendler W, Chatubińska J, Młynarski W. Techniki analizy przeżycia stosowane w onkologii – założenia, metodyka i typowe problemy interpretacyjne. Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 2: 89–101]

CZYNNIKI WYSOKIEGO RYZYKA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ, CZĘSTOŚĆ ICH WYSTĘPOWANIA I MEDIANA CZASU PRZEŻYCIA CHORYCH Z OKREŚLONYM CZYNNIKIEM

Czynnik ryzyka	Częstość występowania (I linia leczenia)	Mediana czasu przeżycia* (I linia leczenia)
Delecja 17p	5-8%	< 24 miesiące
Mutacja TP53	4-5%	24 – 36 miesięcy
Oporność na leczenie analogami puryn	5%	< 24 miesiące
Szybki nawrót choroby (< 24/36 mies.)	14%	< 24 miesiące

PBL wysokiego ryzyka (~10-15%)

Źródło: Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:481-8.

Zenz T, Busch R, Fink A, et al. Genetics of patients with F-refractory CLL or early relapse after FC or FCR: Results from the CLL8 trial of the GCLLSG [Abstract] Blood 2010 116:2427.

Rokowanie w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej jest mniej korzystne w przypadku występowania czynników wysokiego ryzyka (obecność określonych mutacji w limfocytach białaczkowych, szybki nawrót choroby i słaba odpowiedź na leczenie analogami puryn – porównaj rozdział „Przewlekła białaczka limfocytowa wysokiego ryzyka”). O ile u „przeciętnego” chorego na PBL przeżycie ogólne szacowane jest średnio na prawie 7 lat, to u chorych, u których występują czynniki wysokiego ryzyka – na mniej niż 3 lata¹².

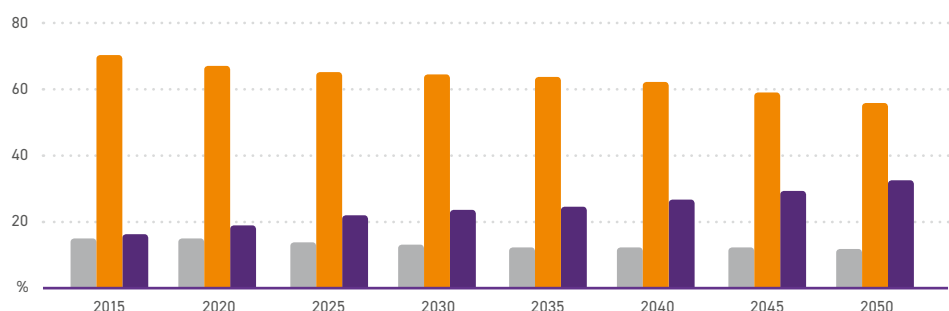
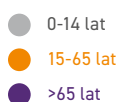
Przewlekła białaczka limfocytowa a starzejące się społeczeństwo

Prognozy demograficzne i epidemiologiczne wskazują, że zmiany demograficzne w Polsce będą przekładać się na rosnącą liczbę osób starszych, u których ryzyko zachorowania na nowotwory jest wyższe²³.

Według najnowszej prognozy ludności GUS na lata 2014 – 2050, obserwowane będzie pogłębianie zmian w strukturze ludności Polski – zmniejszanie odsetka osób w wieku 15 – 65 lat i jednocześnie zwiększanie populacji w wieku 65 lat i więcej (porównaj Ryc. 6). Przewiduje się, że za 10 lat ponad 1/5 Polaków będzie w wieku powyżej 65 roku życia, a w roku 2050 osoby te będą stanowiły blisko 1/3 populacji ogólnej Polski²⁵. Nadchodzące zmiany demograficzne będą miały wpływ na liczbę zachorowań i zgonów z powodu nowotworów już w ciągu najbliższego dziesięciolecia. Według prognoz zachorowań na nowotwory, z obecnych około 145 tys. rocznie, liczba ta może wzrosnąć do około 185 tys. rocznie w roku 2025^{23,24}.

W obliczu szybko starzejącego się społeczeństwa oraz z uwagi na fakt, że przewlekła białaczka limfocytowa najczęściej występuje u ludzi starszych, należy spodziewać się, że choroba ta będzie coraz bardziej istotnym problemem zdrowotnym w Polsce.

Ryc. 6. Prognozowany odsetek poszczególnych grup wiekowych (0-14 lat, 15-65 lat oraz 65 lat i więcej) w ogólnej populacji Polski w latach 2015 – 2050 [opracowanie własne na podstawie danych GUS]²⁵.



**Leczenie
przewlekłej
białaczki
limfocytowej**



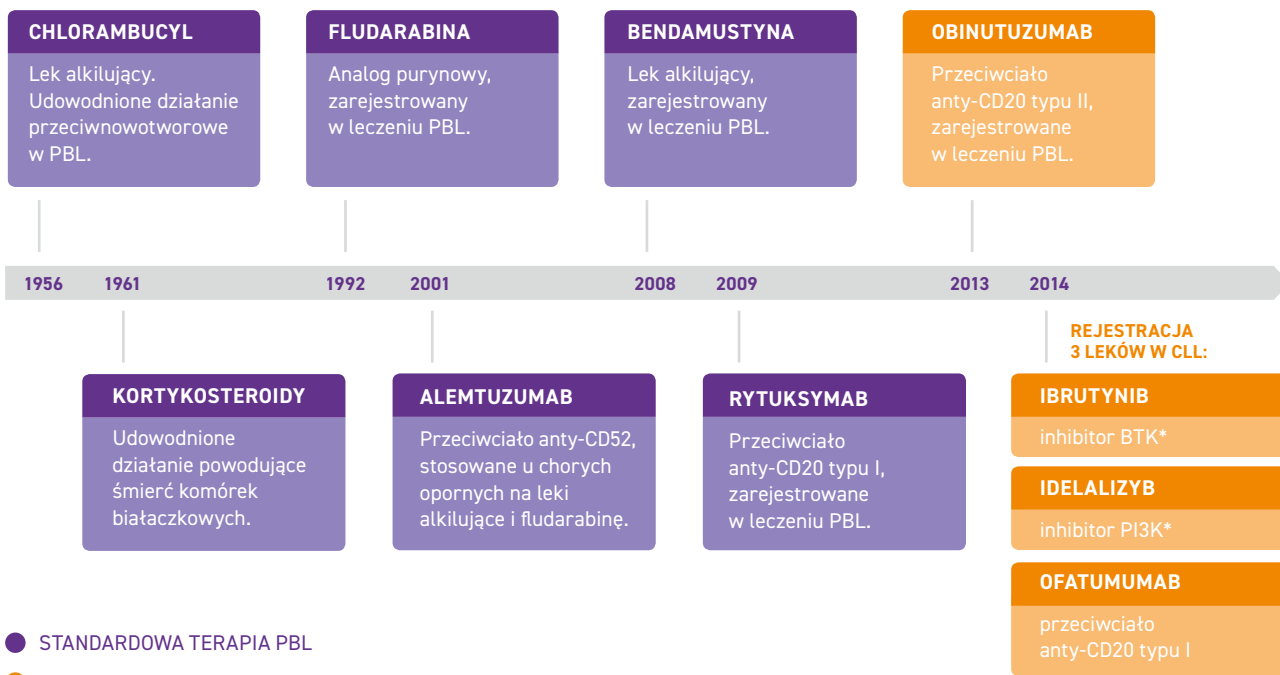
Jak leczy się przewlekłą białaczkę limfocytową?

W leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej główną rolę odgrywa farmakoterapia – w odróżnieniu od leczenia nowotworów litych, leczenie chirurgiczne i radioterapia stosowane są w ograniczonych przypadkach. Rzadko stosowaną procedurą w leczeniu PBL jest transplantacja komórek macierzystych szpiku³¹. Obecnym standardem leczenia I linii przewlekłej białaczki limfocytowej jest immunochemioterapia oparta głównie o analogi puryn, środki alkilujące oraz przeciwciała monoklonalne anty-CD20.

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ewoluowało w ciągu ostatnich dziesięcioleci⁷. Do późnych lat 80. leczenie PBL oparte było na chemioterapii bazującej na środkach alkilujących, takich jak chlorambucyl i cyklofosfamid, stanowiących najstarszą grupę leków przeciwnowotworowych. O ile substancje te wykazywały aktywność u chorych na PBL, to rzadko pozwalały na uzyskanie remisji choroby²⁶. W latach 90. do chemioterapii PBL włączono analogi puryn, takie jak stosowana obecnie w I linii leczenia fludarabina. Wpłynęło to na poprawę wyników terapii, takich jak odsetek remisji i przeżycie wolne od progresji choroby^{7,27}. Na początku XXI wieku u chorych na PBL rozpoczęto stosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko zlokalizowanemu na powierzchni nowotworowych limfocytów antygenowi CD20 (anty-CD20), co pozwoliło na wydłużenie przeżycia chorych²⁶. W ostatnich latach, wraz z poszerzeniem wiedzy o biologicznym podłożu przewlekłej białaczki limfocytowej, nastąpił kolejny przełom w leczeniu tej choroby – szczególnie w grupach pacjentów, u których standardowa terapia nie przynosi oczekiwanych rezultatów.



OS CZASU PRZEDSTAWIAJĄCA NAJWAŻNIEJSZE ETAPY ROZWOJU LEKÓW STOSOWANYCH W PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZCE LIMFOCYTOWEJ



● STANDARDOWA TERAPIA PBL

● TERAPIE PRZEŁOMOWE W LECZENIU PBL

BTK – kinaza tyrozynowa Brutona
PI3K – kinaza 3-fosfatydyloinozytolu

Źródło: Warzocha K, Lech-Marañá E, Budziszewska BK, et al. Rola bendamustyny w przewlekłej białaczce limfocytowej ze szczególnym uwzględnieniem chorych w podeszłym wieku. Hematologia 2014; 5, 4: 285–295.

Przy obecnym stanie wiedzy i możliwości leczenia, przy pomocy konwencjonalnych metod przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą nieuleczalną. Szansę na wyleczenie stwarza jedynie przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia szpiku. Kluczową kwestią w leczeniu PBL jest podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia. Zazwyczaj nowo zdiagnozowani pacjenci we wczesnych stadiach zaawansowania choroby bez objawów klinicznych są poddawani wyłącznie obserwacji (tzw. podejście wyczekujące – „watch and wait”)²⁸. Za leczenie to bazuje na wynikach badań randomizowanych, które wykazały brak poprawy przeżycia u chorych poddanych leczeniu przy jednoczesnym narażeniu na powikłania związane z chemioterapią²⁹.

Jeżeli choroba postępuje, a chory spełni kryteria kwalifikujące do rozpoczęcia leczenia, kolejnym etapem jest wybór odpowiedniej terapii. Chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową stanowią nie-

jednorodną populację, w której znajdują się skrajnie różne grupy – młodszych osób w dobrym stanie ogólnym oraz starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi. W każdej z tych grup cele terapeutyczne są odmienne i podyktowane stanem ogólnym. Jednak większość chorych na PBL znajduje się pomiędzy skrajnymi grupami, tworząc populację, której nie można precyzyjnie skategoryzować. Tym samym decyzje dotyczące leczenia w każdym przypadku podejmowane są indywidualnie³⁰.

ZRÓŻNICOWANIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ I CELE LECZENIA W ZALEŻNOŚCI OD STANU KLINICZNEGO



Źródło: Warzocha K, Lech-Marańda E, Budziszewska BK, et al. Rola bendamustyny w przewlekłej białaczce limfocytowej ze szczególnym uwzględnieniem chorych w podeszłym wieku. Hematologia 2014; 5, 4: 285-295.

Wybór schematu leczenia rozważany jest w zależności od sprawności fizycznej chorego i jego ogólnego stanu zdrowia²⁸. Według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), w podjęciu decyzji o leczeniu chorego z nawrotem PBL powinny być brane pod uwagę także uwarunkowania genetyczne – tj. obecność mutacji najgorzej rokującej dla pacjentów (del17p i mutacji TP53)³¹. Obecnie standardem leczenia w większości przypadków jest chemioterapia w połączeniu z immunoterapią, a dostępne schematy dają szansę na indywidualizację terapii zależnie od stanu klinicznego, chorób współistniejących oraz wyników badań dodatkowych^{28,30}.

W leczeniu chorych po nawrocie decyzja terapeutyczna uzależniona jest od czasu trwania remisji i stanu ogólnego chorego. Jeżeli remisja trwała długo (ponad 24-36 mies.), a u chorego nie zidentyfikowano niekorzystnych czynników rokowniczych, zazwyczaj ponawiane jest leczenie tym samym schematem. Wybór optymalnej metody leczenia jest mniej oczywisty w przypadku chorych na PBL wysokiego ryzyka. U takich osób jedną z opcji leczenia pozostawał udział w badaniach klinicznych innowacyjnych leków lub allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych w przypadku osób młodych w dobrym stanie ogólnym³¹. W sytuacji, w której przeszczepienia nie można przeprowadzić, celem leczenia jest przede wszystkim poprawa jakości życia chorego poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytoredukcyjne i/lub objawowe⁴.

Od 2013 roku zarejestrowano pięć innowacyjnych leków przeznaczonych dla chorych na PBL o najgorszym rokowaniu. Są to kolejne „kroki milowe” w leczeniu tej choroby, otwierające etap terapii skierowanej na specyficzne cele molekularne tzw. terapii celowanej.

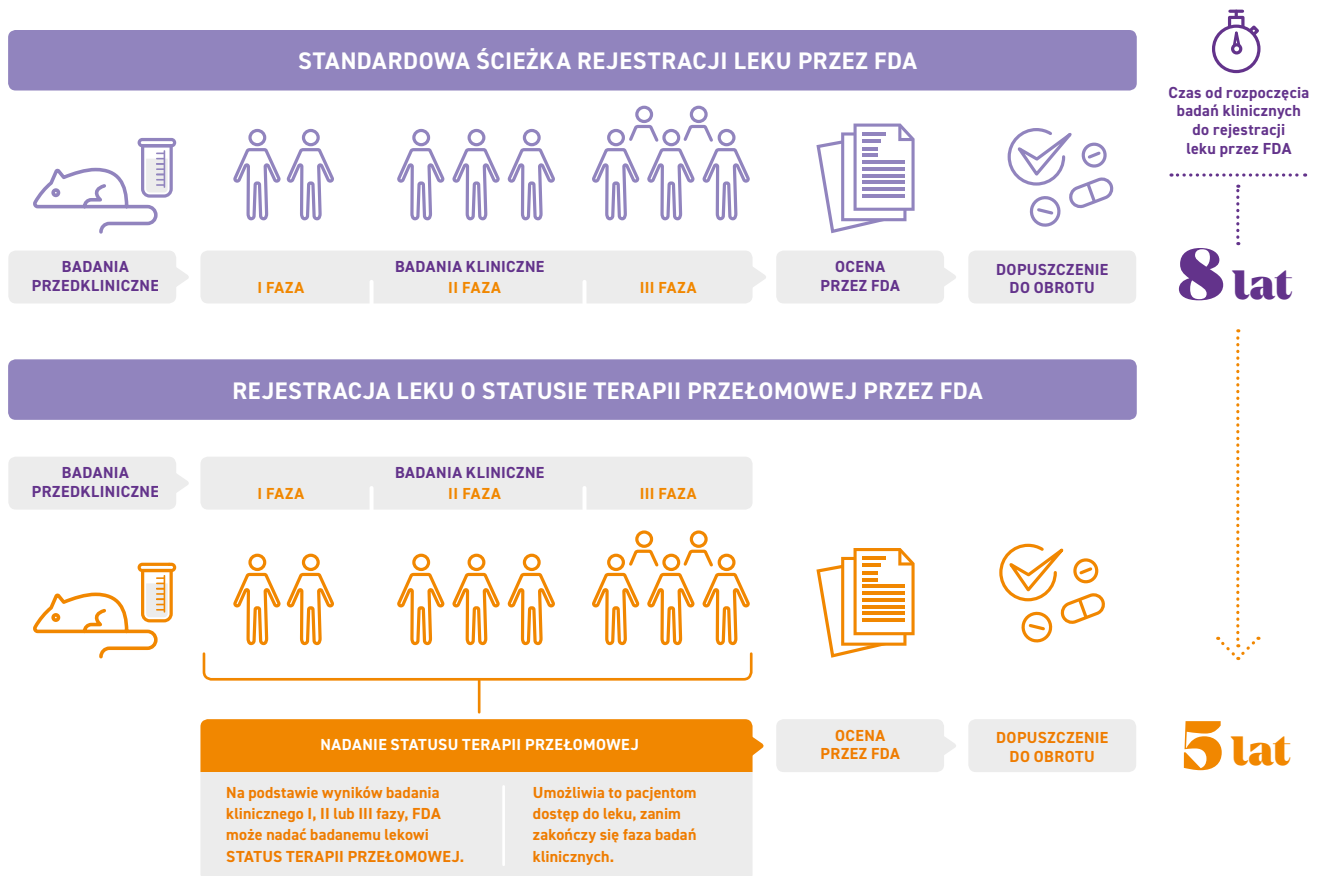
Terapie przełomowe w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Status terapii przełomowych (ang. breakthrough therapy designation), nadawany od 2012 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA – ang. Food and Drug Administration), jest jedną z dróg umożliwiających przyspieszoną rejestrację i dopuszczenie do obrotu nowego leku, a tym samym krótszy czas oczekiwania pacjenta na nowoczesną terapię.

* FDA wprowadziła definicję ciężkiej choroby i ciężkiego stanu klinicznego, zgodnie z którą jest nią choroba lub stan kliniczny w sposób znaczący ograniczający codzienne funkcjonowanie chorego. Ocena stanu klinicznego lub choroby jako ciężkiej odbywa się na podstawie ich wpływu na przeżycie, codzienne funkcjonowanie, prawdopodobieństwo progresji w przypadku nieleczzonej choroby³⁵.

Status leku przełomowego przyznawany jest lekom przeznaczonym do leczenia ciężkich lub zagrażających życiu chorób^{*32}. Spośród wszystkich programów szybkiego dostępu nowo rejestrowanych przez FDA leków, nadanie statusu leku przełomowego z jednej strony najbardziej przyspiesza proces rejestracji, z drugiej jest najbardziej restrykcyjnym³³. Kluczowym kryterium, które nowy lek musi spełnić, jest znacząca poprawa co najmniej jednego istotnego klinicznie punktu końcowego w porównaniu do aktualnego standardu postępowania. Za klinicznie istotny punkt końcowy FDA uznaje korzystny wpływ nowego leku na zachorowalność, śmiertelność lub objawy ciężkich następstw choroby³⁴. Wniosek o przyznanie leкови statusu terapii przełomowej składa producent leku, jednak również

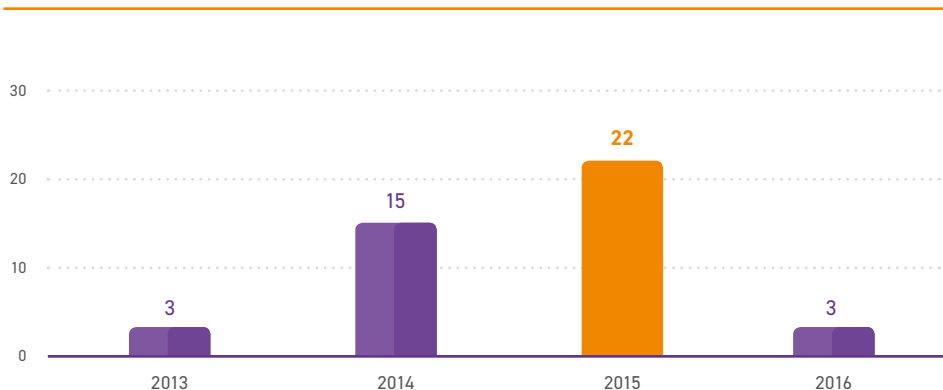
REJESTRACJA LEKU PRZEZ FDA STANDARDOWĄ ŚCIEŻKĄ ORAZ PO NADANIU STATUSU TERAPII PRZEŁOMOWEJ



Źródło: Subramanian R, et al. FDA's New Breakthrough Therapy Designation: What does it mean for Pricing and Market Access? OBRoncology.com September 2013 Edition | Vol. 7, Issue 8.
 Shea M, Ostermann L, Hohman R, et al. Regulatory Watch: Impact of breakthrough therapy designation on cancer drug development. Nat Rev Drug Discov. 2016 Mar 2;15(3):152.

FDA może zasugerować przyjęcie takiej drogi rejestracji po przeglądzie wstępnych dowodów naukowych³⁴. Status terapii przełomowej nadawany jest dla danego wskazania leku – jeden lek może otrzymać odrębne decyzje o nadaniu statusu dla różnych wskazań. Średni czas od momentu rozpoczęcia badań klinicznych I fazy do rejestracji leku przez FDA w standardowym postępowaniu trwa około 8 lat. Nadanie statusu terapii przełomowej przyspiesza ten proces do średnio 5 lat³⁵.

Ryc. 7. Liczba zarejestrowanych przez FDA wskazań w ramach statusu terapii przełomowej w latach 2013 – 2016 (kwiecień 2016)^{36,37,38}.



2012 r.

Wprowadzono możliwość rejestracji nowego leku przez FDA poprzez nadanie statusu terapii przełomowej (Breakthrough Therapy Designation)

Od tego czasu jako przełomowe terapie zarejestrowano:

31 
leków

oraz

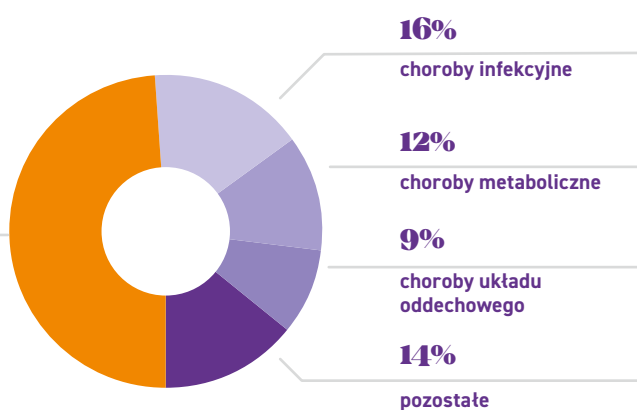
2 
szczepionki

w **43** wskazaniach

Ryc. 8. Wskazania w poszczególnych chorobach, zarejestrowane przez FDA w ramach statusu terapii przełomowej^{36,37,38}.

49%
nowotwory

w tym **43%** dotyczących wyłącznie chorób hematologicznych



* Substancja czynna leku Venclyxto, wenetoklaks, wiąże się z białkiem zwanym Bcl-2. Białko to występuje w dużych ilościach w komórkach nowotworowych przewlekłej białaczki limfatycznej i przyczynia się do wydłużenia czasu ich przetrwania w organizmie oraz czyni je odpornymi na leki przeciwnowotworowe. Wenetoklaks wiąże się z białkiem Bcl-2 i blokuje jego działanie, powodując śmierć komórek nowotworowych i spowalniając w ten sposób postęp choroby.

Leki przełomowe w leczeniu PBL można podzielić na trzy grupy o odmiennym mechanizmie działania: przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (obinutuzumab i ofatumumab), inhibitory receptora limfocyту B (BCR) (ibrutynib i idelalizyb) oraz inhibitory białka Bcl-2 (wenetoklaks)*. Oba przeciwciała są zalecane w I linii leczenia PBL u chorych nie kwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii, a ofatumumab również u chorych na PBL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.

Status leku przełomowego jako pierwszy w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej otrzymał obinutuzumab, wprowadzony na rynek w 2013 roku. W kolejnym roku zarejestrowano aż trzy kolejne nowe leki przełomowe w leczeniu PBL: ibrutynib, idelalizyb (drobnocząsteczkowe terapie celowane) i ofatumumab (Tab. 2). Ibrutynib otrzymał status terapii przełomowej w dwóch wskazaniach dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej oraz w jednym wskazaniu w leczeniu innego nowotworu hematologicznego – chłoniaka z komórek płaszczka³⁷. Najnowsza decyzja FDA (czerwiec 2016) o nadaniu statusu leku przełomowego dotyczy rejestracji leku w leczeniu przewlekłej choroby – przeszczep przeciwko gospodarzowi³⁹.

Tab. 2. Leki stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej o statusie leku przełomowego nadanego przez FDA.

Produkt leczniczy	Data rejestracji przez FDA leku jako terapii przełomowej w leczeniu PBL ³⁷	Data dopuszczenia do obrotu w Unii Europejskiej ⁴⁰
IBRUTYNIB	13.11.2013 / 28.07.2014	21.10.2014
IDELALIZYB	23.07.2014	18.09.2014
OBINUTUZUMAB	01.11.2013	23.07.2014
OFATUMUMAB	17.04.2014*	19.04.2010
WENETOKLAKS	27.04.2015**	08.12.2016

* OFATUMUMAB otrzymał status leku przełomowego **we wskazaniu: „leczenie wcześniej nieleczonych chorych na PBL, u których stosowanie terapii opartej o fludarabinę jest niewskazane”**. Lek został zarejestrowany do obrotu w FDA w roku 2009 roku we wskazaniu: „leczenie chorych na PBL oporną na leczenie fludarabiną lub alemtuzumabem”, kiedy nadanie statusu terapii przełomowej przez FDA nie było stosowane. Ostatnio, na podstawie wyników badania COMPLEMENT 2, wskazania rejestracyjne ofatumumabu zostały przez FDA rozszerzone o grupę chorych opornych i nawrotowych⁴¹.

** Status terapii przełomowej FDA: kwiecień 2015 – wenetoklaks w leczeniu nawrotowej/opornej przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych z delecją 17p; styczeń 2016 – kombinacja wenetoklaksu z rytuksymabem w leczeniu nawrotowej/opornej przewlekłej białaczki limfocytowej. wg: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208573Orig1s000SumR.pdf

Wszystkie nowe leki zarejestrowane do stosowania w PBL zaliczyć można do tzw. terapii celowanych, których działania modyfikują specyficzne, kluczowe dla danego nowotworu mechanizmy komórkowe. Blokowanie tych mechanizmów przez leki celowane prowadzi



Od 2013 roku zarejestrowano pięć innowacyjnych leków przeznaczonych dla chorych na PBL o najgorszym rokowaniu. Są to kolejne „kroki milowe” w leczeniu tej choroby, otwierające etap terapii nakierowanej na specyficzne cele molekularne tzw. terapii celowanej.



W obliczu szybko starzejącego się społeczeństwa oraz z uwagi na fakt, że przewlekła białaczka limfocytowa najczęściej występuje u ludzi starszych, należy spodziewać się, że choroba ta będzie coraz bardziej istotnym problemem zdrowotnym w Polsce.

Według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), w podjęciu decyzji o leczeniu chorego z nawrotem PBL powinny być brane pod uwagę także uwarunkowania genetyczne – tj. obecność mutacji najgorzej rokującej dla pacjentów (del17p i mutacji TP53)³¹.

ostatecznie do zahamowania rozrostu komórek nowotworowych^{42,43}. Każdy z nowo zarejestrowanych leków został włączony do standardu praktyki klinicznej leczenia PBL i rekomendowany jest w najnowszych wytycznych opublikowanych zarówno przez polskie, jak i europejskie oraz amerykańskie medyczne towarzystwa naukowe (Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6)^{31,54}.

PIĘĆ INNOWACYJNYCH TERAPII W LECZENIU PBL

3x

TERAPIA CELOWANA

Blokują ścieżki molekularne w komórkach nowotworowych

IBRUTYNIB

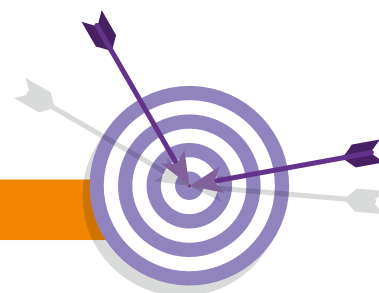
inhibitor
kinazy Brutona

IDELALIZYB

inhibitor
kinazy PI3K δ

WENETOKLAKS

inhibitor
białka Bcl-2



2x

IMMUNOTERAPIA

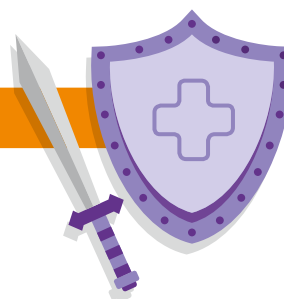
Wspomagają układ odpornościowy oznaczając komórki nowotworowe w celu ich zniszczenia

OBINUTUZUMAB

przeciwciało
anty-CD20 typu II

OFATUMUMAB

przeciwciało
anty-CD20 typu I



Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Robak T. Przewlekła białaczka limfocytowa wysokiego ryzyka. Acta Haematologica Polonica 2015;46:68-74. / Hill BT, Kalaycio M. Profile of obinutuzumab for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Onco Targets Ther 2015;8:2391-7. / Charakterystyka Produktu Leczniczego. Venclxyto®.

Każdy z przetomowych leków ma inny mechanizm działania i wskazany jest w nieco odmiennej populacji chorych na PBL. W pierwszej linii leczenia PBL, ibrutynib jako jedyny może być stosowany bez ograniczeń ze względu na obecność delecji 17p/mutacji TP53 (w przeciwieństwie do wenetoklaksu oraz idelalizybu)^{45,121,46} lub przeciwwskazań do leczenia immunochemioterapią (w przeciwieństwie do ofatumumabu oraz obinutuzumabu)^{47,48}.

W drugiej i kolejnych liniach leczenia PBL, idelalizyb musi być stosowany w leczeniu skojarzonym z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20⁴⁶, ofatumumab – w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem lub u pacjentów opornych na fludarabinę i alemtuzumab – w monoterapii⁴⁸, obinutuzumab nie ma zarejestrowanego wskazania⁴⁷, wenetoklaks musi być stosowany po inhibitorze szlaku sygnałowego receptora komórek B (u pacjentów bez delecji w obszarze 17p i mutacji TP53 – dodatkowo po immunochemioterapii)¹²¹. Jedynie ibrutynib może być stosowany w monoterapii bez względu na obecność delecji 17p/mutacji TP53 czy warunek wcześniejszego zastosowania fludarabiny (choć można go również podawać w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem)⁴⁵.

Obinutuzumab i ofatumumab są przeciwciałami monoklonalnymi rozpoznającymi antygen CD20 znajdujący się na powierzchni nowotworowych limfocytów B^{49,52}. Mechanizm działania przeciwciał anti-CD20 opiera się na ich przyłączeniu do powierzchni komórek nowotworowych i indukcji odpowiedzi układu immunologicznego. W efekcie prowadzi to do eliminacji komórek nowotworowych⁵². Natomiast ibrutynib, jak i idelalizyb, są inhibitorami białek zaangażowanych w przekazywanie szlaku sygnałowego zależnego od receptora B (tzw. szlaku BCR), który odgrywa kluczową rolę w patogenezie przewlekłej białaczki limfocytowej⁵⁰.

Ze względu na wysoką selektywność nowych leków, ich toksyczność ogólnoustrojowa jest zwykle umiarkowana i nie powoduje uszkodzenia szpiku (tzw. mielosupresji). Prawdopodobnie leki dotychczas stosowane w PBL będą łączone z lekami innowacyjnymi, by uzyskać długoterminową kontrolę nad chorobą przy zachowaniu optymalnej jakości życia⁵¹. Wprowadzenie nowoczesnej terapii celowanej może przyczynić się do optymalizacji leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, zarówno w leczeniu pierwszego rzutu, jak i nawrotowej postaci choroby⁵².

Terapie przelomowe zostały uwzględnione w rekomendacjach diagnostycznych i terapeutycznych Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek (PALG) z 2016 roku, dotyczących nowych leków stosowanych w leczeniu progresywnej lub objawowej przewlekłej białaczki limfocytowej (patrz Tab. 3 oraz Tab. 4.)⁴⁴.

Tab. 3. Rekomendacje praktyki klinicznej wydane przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek (PALG) w 2016 roku, dotyczące nowych leków stosowanych w leczeniu progresywnego lub objawowego PBL⁴⁴.

Leki	Progresywna lub objawowa PBL – I linia leczenia				
	brak delecji 17p/mutacji TP53			delecja 17p/mutacja TP53	
	młodszy bez innych chorób	starsi [‡] bez innych chorób i/lub po przebytych infekcjach	starsi [‡] i młodszy z chorobami współistniejącymi	młodszy bez innych chorób	starsi [‡] z chorobami współistniejącymi
IBRUTYNIB [†]				●	●
IDELALIZYB				●*	●*
OBINUTUZUMAB lub OFATUMUMAB ^{**}	●	●			●

‡ > 65 lat; † w chwili przygotowywania wytycznych ibrutynib nie był jeszcze zarejestrowany w I linii leczenia u pacjentów bez delecji 17p/mutacji TP53; * stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem w sytuacji braku innych opcji terapeutycznych, przestrzeganie zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka zakażeń wg rekomendacji EMA CHMP z dnia 22.07.2016; ** stosowane w skojarzeniu z chlorambucylem.

Tab. 4. Rekomendacje praktyki klinicznej wydane przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek (PALG) w 2016 roku, dotyczące nowych leków stosowanych w leczeniu nawrotowej i odpornej na leczenie PBL (na podstawie Ryc. 2, str. 180)⁴⁴.

Leki	Nawrót PBL lub oporność				
	nawrót po 24 mies. od rozpoczęcia terapii I linii			nawrót do 24 mies. od rozpoczęcia terapii I linii lub oporność	
	brak delecji 17p/ mutacji TP53		delecja 17p lub mutacja TP53	brak delecji 17p/mutacji TP53	delecja 17p/ mutacja TP53
młodszy bez innych chorób	starsi [‡] z współistniejącymi innymi chorobami				
IBRUTYNIB			●	●	●
IDELALIZYB			●		●

[†] W chwili publikacji wytycznych w 2015 roku ibrutynib nie był jeszcze zarejestrowany w I linii leczenia u pacjentów bez delecji 17p/mutacji TP53, a ofatumumab w leczeniu odpornej i nawrotowej PBL.

Tab. 5. Wytyczne praktyki klinicznej wydane przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO) w 2015 roku, dotyczące nowych leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej³¹ (wraz z aktualizacją z 2016 roku⁵³).

Leki	Terapia I linii		Oporna lub nawrotowa postać PBL		
	choroby współistniejące, bez delecji 17p/ mutacji TP53	z delecją 17p/ mutacją TP53	nawrót w ciągu 24 – 36 miesięcy lub oporność na leczenie	nawrót po co najmniej 24 – 36 miesiącach	
				bez delecji 17p/ mutacji TP53	z delecją 17p/ mutacją TP53
IBRUTYNIB [†]	●	●	●	●	●
IDELALIZYB*		●**	●	●	●
OBINUTUZUMAB ^{***}	●				
OFATUMUMAB ^{***}	●			●	

* stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem

** ze względu na wysokie ryzyko powikłań infekcyjnych, idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem są rekomendowane tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami do inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (ibrutynibu); występuje konieczność profilaktyki przeciwinfekcyjnej

*** stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem

Leki	brak delecji 11q lub 17p/mutacja TP53					delecja 17p/mutacja TP53		
	przeciwwskazania do leczenia analogami puryn	I linia leczenia, wiek > 65 lat lub poważne choroby współistniejące	I linia leczenia, wiek < 65 lat, bez poważnych chorób współistniejących	nawrotowa / oporna PBL	leczenie podtrzymujące	I linia	nawrotowa /oporna PBL	leczenie podtrzymujące
IBRUTYNIB	●	●	●	●		●	●	
IDELALIZYB + RYTUKSYMAB				●			●	
IDELALIZYB*				●			●	
OBINUTUZUMAB + CHLORAMBUCYL	●	●				●		
OBINUTUZUMAB	●	●		●				
OFATUMUMAB + CHLORAMBUCYL	●	●						
OFATUMUMAB				●	●		●	●
RYTUKSYMAB + CHLORAMBUCYL	●	●						
RYTUKSYMAB	●	●		●				
CHLORAMBUCYL	●	●						
BENDAMUSTYNA + RYTUKSYMAB		●						
CHEMIOIMMUNOTERAPIA (NP. FCR, FR, BR)			●	●				
WENETOKLAKS				●			●	
LENALIDOMID + RYTUKSYMAB							●	
ALEMTUZUMAB + RYTUKSYMAB						●	●	
HDMP + RYTUKSYMAB				●		●	●	

* IDELALIZYB może być stosowany w I linii leczenia, gdy nie ma innych opcji terapii, konieczna jest profilaktyka przeciwnieinfekcyjna.

Tab. 6. Amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej wydane przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN) we wrześniu 2016 roku, dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej⁵⁴.

Przeciwciała monoklonalne anty-CD20

Antygen CD20 jest przezbłonową fosfoproteiną występującą na powierzchni komórek linii limfocytów B, od komórek pre-B do stadium dojrzałych limfocytów B, oraz na powierzchni komórek guzów wywodzących się z komórek B. Do guzów wywodzących się z komórek B należą przewlekła białaczka limfocytowa (w przypadku której obserwuje się mniejszą ekspresję CD20) oraz chłoniaki nieziarnicze (z dużą ekspresją CD20). Po związaniu z przeciwciałem antygen CD20 nie jest uwalniany z powierzchni komórki ani przemieszczany do wnętrza komórki⁴⁸.

W 2009 roku zarejestrowano do stosowania u chorych z PBL pierwsze przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD20 (rytuksymab), co pozwoliło na wydłużenie przeżycia chorych⁵⁵.

Cztery lata później zarejestrowano obinutuzumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne II typu wytwarzane metodą glikoinżynierii. Cechuje się ono istotnie większą indukcją cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC) oraz bezpośredniej śmierci komórki w porównaniu do rytuksymabu^{44,47}.

Innym przeciwciałem, które uzyskało rejestrację EMA w leczeniu I linii PBL, jest ofatumumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne typu I drugiej generacji. Dzięki wiązaniu z dużą i małą pętlą antygeny CD20 ofatumumab działa również silniej od rytuksymabu, powodując większą indukcję cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (complement-dependent cytotoxicity; CDC)^{44,48}.


Inhibitory szlaku BCR w leczeniu PBL

Przekazywanie sygnałów przez receptory limfocytów B (BCR, ang. B-cell receptor) gra kluczową rolę w patogenezie przewlekłej białaczki limfocytowej. Szlak sygnałowy BCR w zdrowych komórkach limfocytów B odpowiada za przekazywanie sygnału wewnątrz komórki od poziomu błony komórkowej poprzez jego kolejne komponenty, prowadzące do aktywacji lub tłumienia innych szlaków komórkowych. W zdrowych komórkach odpowiada on za prawidłową odpowiedź odpornościową limfocytów B, a także za ich rozwój, przeżycie i migrację⁵⁵. W limfocytach białaczkowych stwierdzono zaburzenia sygnalizacji szlaku BCR, charakteryzujące się odmienną odpowiedzią receptora B na stymulację antygenem i toniczną aktywację ścieżek sygnałowych zapobiegających apoptozie komórek⁵⁶.

Szlak sygnałowy BCR jest swoisty dla limfocytów B, a udział szlaku w patogenezie PBL jest coraz lepiej poznany. Tym samym poszczególne komponenty szlaku sygnałowego BCR stały się obiecującymi celami terapeutycznymi przewlekłej białaczki limfocytowej^{50,56}. Jednym z nich jest kinaza tyrozynowa Brutona (BTK), odgrywająca zasadniczą rolę w regulacji zależnej od szlaku BCR adhezji komórek białaczkowych i ich zatrzymaniu w węzłach chłonnych – mikrośrodoisku sprzyjającemu ich wzrostowi i przeżyciu⁵⁰.

Ibrutinib jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy Brutona,





Najważniejsze jest, żeby to leczenie odbywało się ambulatoryjnie. Pobyty w szpitalu są najbardziej przygnębiające. Przeraza mnie to, że mogłabym co miesiąc spędzić tydzień w szpitalu. Dobrze, że mogę to robić w domu, normalnie funkcjonować⁶¹.

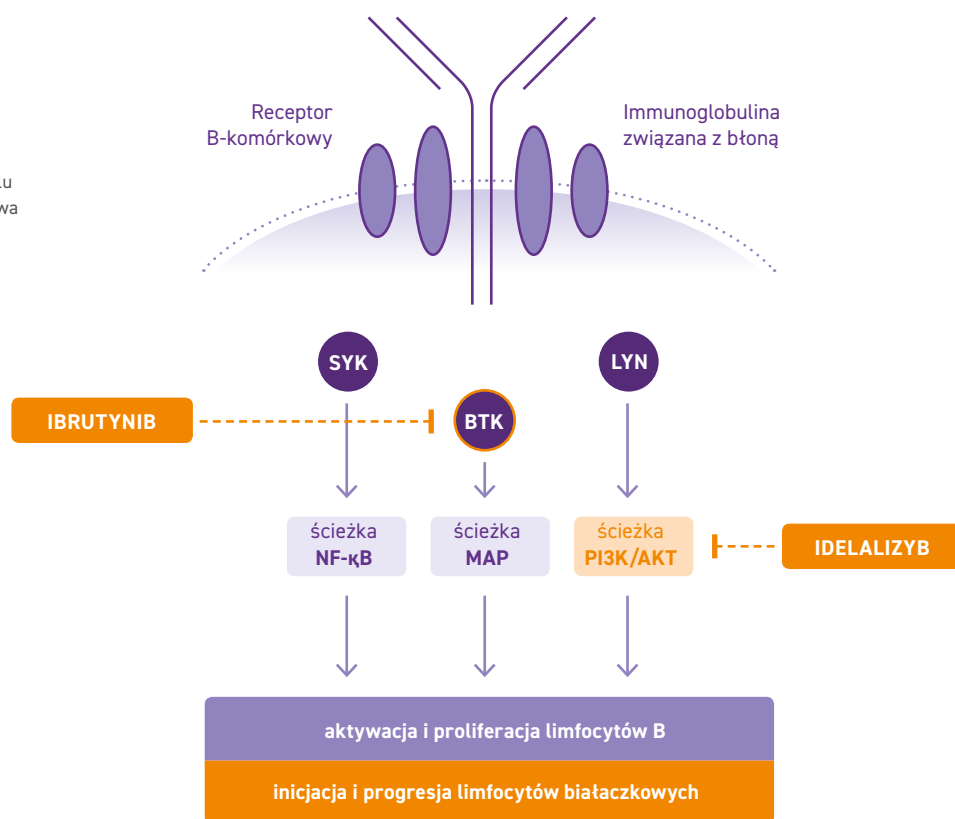
pacjent leczony przetłomowymi lekami
Lublin

Nie ma tu żadnej uciążliwości. To są 3 tabletki, które łykam o określonej porze każdego dnia. Umawiam się z doktor telefonicznie, gdy skończą mi się tabletki, jadę na badania kontrolne, przyjmuję receptę i pobieram lek w aptecce szpitalnej⁶¹.

pacjent leczony przetłomowymi lekami
Lublin

- LYN, SYK** kinazy treoninowe
- BTK** kinaza tyrozynowa Brutona
- NF-κB** jądrowy czynnik transkrypcyjny
- MAPK** kinaza białkowa aktywowana mitogenem
- PI3K/AKT** kinaza 3-fosfatydyloinozytolu i kinaza serynowo-treoninowa

UPROSZCZONY SCHEMAT ŚCIEŻKI SYGNAŁOWEJ RECEPTORA B (BCR)



Źródło: Chung C, Lee R. Ibrutinib, obinutuzumab, idelalisib, and beyond: review of novel and evolving therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Pharmacotherapy*. 2014 Dec;34(12):1298-316.

indukującym śmierć komórki i hamującym podziały komórkowe⁵⁷. W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano znaczną skuteczność i dobrą tolerancję leku u chorych z nawrotową lub oporną na inne metody leczenia postacią choroby⁵⁸. Ibrutinib w porównaniu z ofatumumabem statystycznie istotnie poprawił całkowite przeżycie pacjentów, zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 57%⁵⁹. Będąc lekiem o wysoce selektywnym działaniu, wpływa na zahamowanie kinazy BTK w limfocytach B, tym samym wykazuje się mniejszą toksycznością niż standardowa chemioterapia⁶⁰. W przeciwieństwie do chemioterapii nie powoduje uszkodzenia szpiku.

Dobry profil bezpieczeństwa – większość zdarzeń niepożądanych ma niewielki stopień nasilenia i nie wymaga przerwania leczenia ani hospitalizacji.

Poza skutecznością i dobrą tolerancją, ibrutynib jako jedyny z czterech przełomowych leków stosowany jest doustnie w monoterapii, co niebywale poprawia komfort leczenia chorych i daje możliwość leczenia w warunkach domowych. W ocenie pacjenta leczonego ibrutynibem stosowanie leku raz dziennie bez konieczności hospitalizacji znacznie poprawia samopoczucie w porównaniu z wlewami dożylnymi standardowej chemioterapii⁶¹. Jednocześnie hematolodzy wskazują, że lek daje możliwość leczenia tych chorych, dla których dotychczas nie było efektywnej terapii⁵.



**Leczenie
przewlekłej
białaczki
limfocytowej**

**-perspektywa
polska**

Dotychczasowe leczenie PBL w Polsce

W chwili obecnej w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach świadczeń gwarantowanych dostępne są klasyczne chemioterapeutyki i immunoterapia z wykorzystaniem rytuksymabu⁶². Innym świadczeniem refundowanym, w ramach którego leki udostępniane są określonym populacjom chorych, są programy lekowe uruchamiane przez Ministerstwo Zdrowia na wniosek producenta leku. Leczenie w ramach programu odbywa się z zastosowaniem innowacyjnych, kosztownych leków, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń (Tab. 7). Prowadzone jest w wybranych jednostkach chorobowych i obejmuje ściśle zdefiniowaną grupę pacjentów. Aby chory mógł być leczony w ramach programu lekowego, musi spełnić precyzyjnie ustalone kryteria włączenia do programu⁶³. Spośród 23 funkcjonujących obecnie onkologicznych programów lekowych, 7 dotyczy chorób hematoonkologicznych (Tab. 7). Wśród nich tylko jeden program przeznaczony jest dla chorych na PBL i dotyczy leczenia obinutuzumabem wyłącznie chorych wcześniej nieleczonych, z przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny⁶². Zarówno w ramach katalogu chemioterapii, jak i programów lekowych, chorzy otrzymują leczenie bezpłatnie. Wszystkie pozostałe leki zarejestrowane we wskazaniu PBL, nie znajdujące się w katalogu chemioterapii ani nie objęte programami lekowymi, nie są refundowane. Dostęp do tych leków w Polsce jest możliwy jedynie w badaniach klinicznych lub poprzez indywidualny zakup, o ile pacjent ma możliwość pokrycia pełnego kosztu terapii.

Wśród innych świadczeń gwarantowanych, które są dostępne dla chorych na PBL, znajduje się procedura medyczna transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). W praktyce jest ona jednak bardzo rzadko stosowana z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań i zgonu chorego. Według danych NFZ, w latach 2009 – 2015 wykonano łącznie 22 przeszczepienia allo-HSCT u większości chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (ok. 3 rocznie)⁶⁴.

Tab. 7. Programy lekowe w nowotworach hematologicznych (stan na 14.07.2016)⁶².

Program lekowy (numer załącznika do obwieszczenia MZ)	Leki stosowane w programie
Leczenie chłoniaków złośliwych (B.12).	RYTUKSYMAB
Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (B.14).	DAZATYNIB, NILOTYNIB
Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (B.54).	LENALIDOMID W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM
Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ph+) (B.65).	DAZATYNIB
Leczenie beksarotemem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary'ego (B.66).	BEKSAROTEN
Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (B.77).	BRENTUKSYMAB VEDOTIN
Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (B.79).	OBINUTUZUMAB

Dostęp do innowacyjnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej

Uruchomienie programu lekowego przeznaczonego wyłącznie dla zawężonej populacji chorych na PBL oraz zlikwidowanie od 2015 roku programu chemioterapii niestandardowej powoduje, że większość leków przełomowych w rzeczywistości jest dla chorych niedostępna^{62,65,66}. Innowacyjne terapie, bez względu na wskazanie, charakteryzuje wysoka cena, wynikająca z długoletniej i kosztownej pracy badawczo-rozwojowej poniesionej przez producenta w związku z wynalezieniem, dowiedzeniem skuteczności i wprowadzeniem na rynek nowej technologii. Wysoka cena leku innowacyjnego przy braku wsparcia systemowego oznacza brak możliwości indywidualnego finansowania leczenia i jego całkowitą niedostępność dla chorych⁶⁷. Niedostępność innowacyjnych terapii stosowanych w PBL, rekomendowanych przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, wpływa na ograniczone możliwości leczenia w Polsce zgodnie ze standardami europejskimi.

Do tej pory Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oceniała 3 z innowacyjnych leków w PBL: ibrutynib, obinutuzumab i ofatumumab (Tab. 8). Żaden z nich nie otrzymał pozytywnej rekomendacji do finansowania ze środków publicznych. Główną przyczyną wydania negatywnych rekomendacji dla innowacyjnych leków było w ocenie AOTMiT przekroczenie progu opłacalności kosztu uzyskania efektu zdrowotnego oraz niewystarczająca liczba i jakość badań klinicznych^{68,69,70}. Zagraniczne agencje oceny technologii medycznych wydają się kierować mniej restrykcyjnymi kryteriami i przy takich samych dowodach naukowych przyznawały rekomendacje pozytywne lub pozytywne warunkowo (porównaj Tab. 8). Może to świadczyć o uznanych wyższych progach opłacalności kosztowej dla leków w poszczególnych krajach oraz lepszym rozpoznaniu potrzeby medycznej chorych z przewlekłą białaczką

limfocytową. Pomimo negatywnych rekomendacji AOTMiT o finansowaniu leczenia PBL najnowszymi lekami, na mocy pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia, od 1 lipca 2016 uruchomiony został pierwszy program lekowy dotyczący leczenia PBL⁶². Należy zaznaczyć, że program ten dotyczy leczenia wyłącznie obinutuzumabem, przeznaczony jest dla określonej populacji chorych (pacjenci nieleczeni wcześniej, z istotnymi chorobami współistniejącymi uniemożliwiającymi stosowanie fludarabiny) i nie wykorzystuje w pełni potencjału terapeutycznego, jaki wnoszą w leczenie PBL pozostałe leki przełomowe.

Głównym czynnikiem, ograniczającym dostęp do innowacyjnego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce, są ograniczenia budżetowe. Ustalony próg opłacalności leczenia daną terapią na 3-krotność PKB za 1 rok życia w pełnym zdrowiu (tzw. QALY, ang. Quality Adjusted Life Year), jest przez leki innowacyjne zazwyczaj przekraczany. Tym samym, mimo udowodnionej skuteczności innowacyjnego, przełomowego leku w danym schorzeniu, wprowadzenie jego refundacji jest utrudnione. Narzędziem, które może zoptymalizować ocenę leków onkologicznych i tym samym podjęcie decyzji refundacyjnej, jest wprowadzenie odrębnych algorytmów oceny dla takich leków. Algorytmy te wdrożono np. w Wielkiej Brytanii (Cancer Drugs Fund), a prace nad nimi prowadzą europejskie i amerykańskie towarzystwa onkologii klinicznej (ESMO i ASCO). Opracowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTOK/PTO) algorytm pozwala na ocenę wartości dodanej leku względem aktualnie refundowanego standardu postępowania w danym schorzeniu. Algorytm uwzględnia wydłużenie czasu przeżycia, poprawę jakości życia chorych, profil bezpieczeństwa leku, efektywność kosztową leczenia i jakość dowodów naukowych. Ostatecznie lek przypisywany jest do jednej z pięciu kategorii określających zasadność jego refundacji⁶⁷.

Agencja HTA	Rekomendacje do finansowania leków ze środków publicznych				
	IBRUTYNIB	IDELALIZYB	OBINUTUZUMAB	OFATUMUMAB	
				terapia nieleczonych chorych na PBL, u których nie można zastosować leczenia opartego na fludarabinie lub leczenia bendamustyną	terapia chorych na PBL opornych na fludarabinę i alemtuzumab
AOTMiT (Polska) ^{68,69,70}	Negatywna	Nie oceniano	Negatywna	Rekomendacja usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.	Nie oceniano
HAS (Francja) ^{71,72,73,74,75}	Pozytywna decyzja w sprawie umieszczenia leku na liście leków refundowanych w ramach ubezpieczenia społecznego (fr. <i>assurés sociaux</i>) oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalu w danym wskazaniu.	Pozytywna decyzja w sprawie umieszczenia leku na liście leków refundowanych w ramach ubezpieczenia społecznego (fr. <i>assurés sociaux</i>) oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalu w danym wskazaniu.	Pozytywna decyzja w sprawie umieszczenia leku na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalu w zarejestrowanych wskazaniach.	Pozytywna decyzja w sprawie umieszczenia leku na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalu w zarejestrowanych wskazaniach.	Pozytywna decyzja w sprawie umieszczenia leku na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalu w zarejestrowanych wskazaniach.
NICE (Wielka Brytania) ^{76,77,78,79,80}	<i>Ostateczna rekomendacja w trakcie przygotowań.</i>	Pozytywna warunkowo*	Pozytywna warunkowo*	Pozytywna warunkowo*	Negatywna
SMC (Szkocja) ^{81,82,83,84,85}	Pozytywna	Pozytywna warunkowo**	Pozytywna	Pozytywna warunkowo**	Negatywna
IQWiG. G-BA (Niemcy) ^{86,87,88,98,99}	W ocenie IQWiG nie wykazano dodatkowej korzyści.	W ocenie IQWiG nie wykazano dodatkowej korzyści. W ocenie G-BA wykazano dodatkową, niewymierną korzyść.	Lek został objęty finansowaniem. [^]	Nie oceniano	Nie oceniano
CADTH pCODR (Kanada) ^{91,92,93,94}	Pozytywna warunkowo†	Pozytywna warunkowo†	Pozytywna	Negatywna	<i>Nie oceniano</i>
PBAC (Australia) ^{95,96,97,98}	Decyzja odroczone††	Decyzja odroczone††	Pozytywna na specjalnych warunkach‡	Pozytywna na specjalnych warunkach‡	<i>Nie oceniano</i>

Tab. 8. Podsumowanie rekomendacji dotyczących finansowania innowacyjnych leków stosowanych w przewlekłej białaczce limfocytowej wydanych przez polską oraz zagraniczne agencje oceny technologii medycznych.

* Decyzja uzależniona od tego, czy firma dostarczy lek po obniżonej cenie zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami.

** Decyzja jest uzależniona od ciągłej dostępności leczenia w ramach PAS (Patient Access Scheme) lub w ramach listy leków refundowanych po takiej samej cenie lub niższej.

[^] Zgodnie z ustawodawstwem dotyczącym leków sierocych w Niemczech uznaje się, że obinutuzumab wnosi dodatkową korzyść terapeutyczną, co wynika z rejestracji w tym wskazaniu.

† Decyzja uzależniona od poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.

†† Wniosek powinien zostać odroczone w celu umożliwienia wynegocjowania obniżonej ceny, co – przyjmując pragmatyczne podejście – umożliwi obniżenie ICER do bardziej odpowiedniego zakresu.

‡ Lek powinien być dostępny tylko w ramach Section 100 (Items Available under Special Arrangement). Stosowanie leku po wcześniejszej pisemnej zgodzie będzie odpowiednie, aby zapobiec stosowaniu leku poza populacjami, dla których wykazano skuteczność oraz efektywność kosztową.

Tab. 9. Refundacja IBRUTYNIBU w Europie.^{18,99}**REFUNDACJA POWSZECHNA**

AUSTRIA	DANIA	HOLANDIA	NIEMCY	SZWAJCARIA*
BELGIA*	FRANCJA*	IRLANDIA	NORWEGIA	SZWECJA
BUŁGARIA ^{(CEE)*}	GRECJA	LIECHTENSTEIN	RUMUNIA ^(CEE)	WIELKA BRYTANIA*
CHORWACJA ^{(CEE)*}	HISZPANIA*	LUKSEMBURG	SŁOWENIA ^{(CEE)*}	WŁOCHY

REFUNDACJA INDYWIDUALNA

CZECHY ^(CEE)	LITWA ^(CEE)	
ESTONIA ^(CEE)	ŁOTWA ^(CEE)	SŁOWACJA ^(CEE)
FINLANDIA	PORTUGALIA	WĘGRY ^(CEE)

BRAK REFUNDACJI

POLSKA^(CEE)
(Negatywna rekomendacja AOTMiT odnośnie refundacji leku)

BRAK WNIOSKU

SERBIA^(CEE)
(Dotychczas nie złożony wniosek o refundację leku)

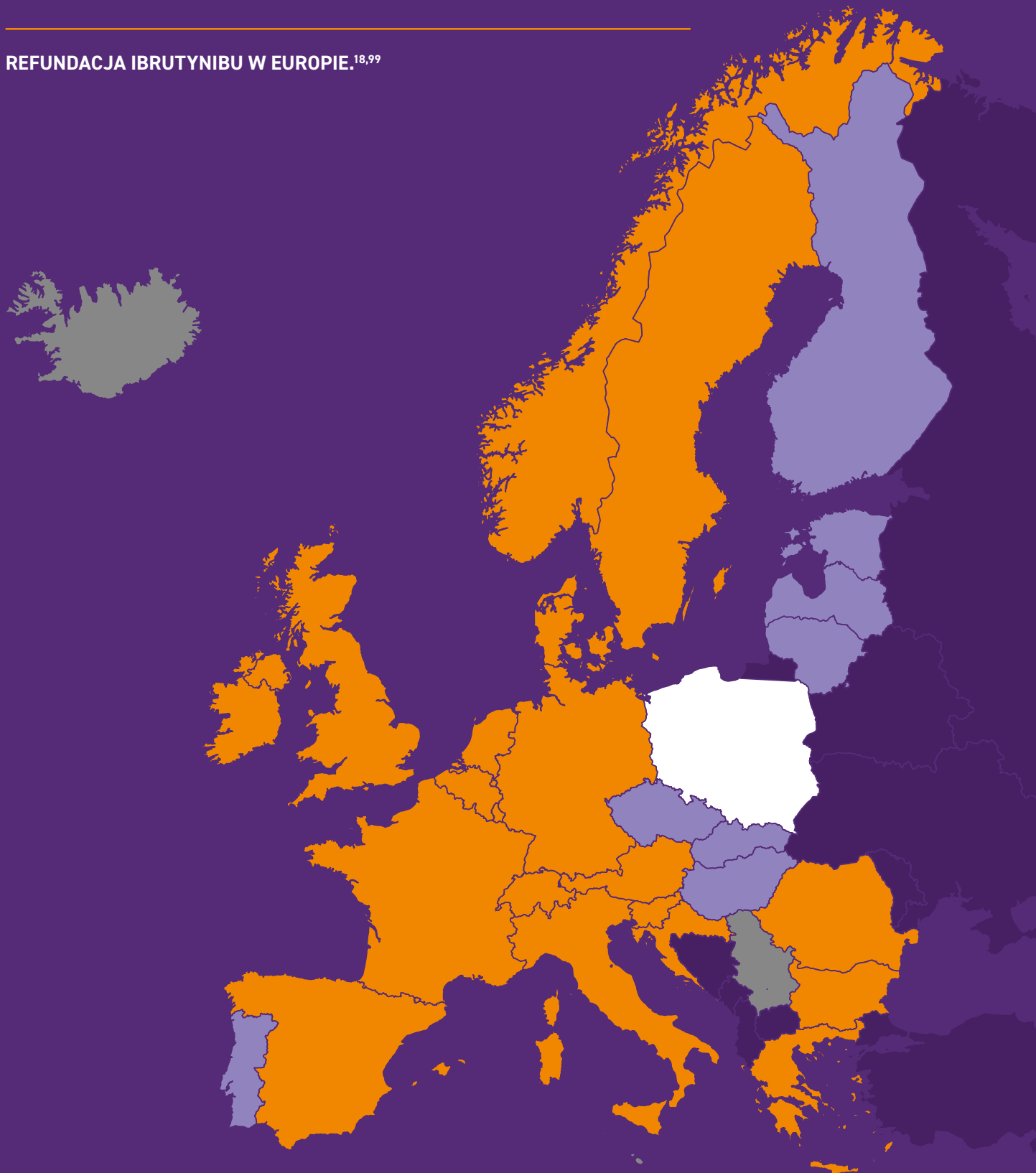
BRAK DANYCH

CYPR
ISLANDIA
MALTA

* kraj	* warunki refundacji IBRUTYNIBU
BELGIA	- pacjenci z delecją 17p lub mutacją TP53 (wszystkie linie leczenia) - pacjenci niekwalifikujący się do terapii opartej na analogach puryny, zarówno w II linii po chemioimmunoterapii, jak i w III linii po chemioterapii
BUŁGARIA	pacjenci z delecją 17p (wszystkie linie leczenia)
CHORWACJA	- pacjenci z delecją 17p (I linia leczenia) - wczesny nawrót i lub oporna CLL
FRANCJA	w ramach programu wczesnego dostępu do leku
HISZPANIA	nawrotowa lub oporna na leczenie CLL
SŁOWENIA	pacjenci wysokiego ryzyka (delecja 17p/TP53 lub del 11q lub z nawrotem poniżej 24 mies.), u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii, którzy nie odpowiadają na leczenie ofatumumabem lub są kandydatami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych szpiku kostnego
SZWAJCARIA	- leczenie CLL I linii u pacjentów z delecją 17p/mutacją TP53 - leczenie CLL II linii chorych po nawrocie w ciągu 36 mies. lub chorych, dla których immunochemioterapia nie jest odpowiednia
WIELKA BRYTANIA	produkt dostępny w ramach finansowania z odrębnego budżetu onkologicznego (Cancer Drug Fund)
POZOSTAŁE KRAJE	lek stosowany zgodnie ze wskazaniami charakterystyki produktu leczniczego

Źródło: Dane dostarczone przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

REFUNDACJA IBRUTYNIBU W EUROPIE.^{18,99}



Założenia*	Wyniki oceny	Ibrutinib vs bendamustyna + rytuksymab ¹⁰⁰	Ibrutinib vs ofatumumab ⁹²	Idelalizyb+ rytuksymab vs rytuksymab +placebo ^{100,102}	Obinituzumab+ chlorambucyl vs rytuksymab+ chlorambucyl ^{103,104}	Obinituzumab+ chlorambucyl vs chlorambucyl ^{103,104}	Ofatumumab+ chlorambucyl vs chlorambucyl ^{103,106}	Ofatumumab (badanie II fazy, niekontrolowane) ^{107,108}
		Wartość dodana	Wartość dodana	Wartość dodana	Wysoka wartość dodana	Wartość dodana	Wysoka wartość dodana	Wysoka wartość dodana
efektywność kosztowa dla idelalizybu, obinituzumabu, ofatumumabu = 0 pkt	Zalecenia	Lek powinien być finansowany	Lek powinien być finansowany	Lek powinien być finansowany	Finansowanie wysoce uzasadnione	Lek powinien być finansowany	Finansowanie wysoce uzasadnione	Lek nie powinien być finansowany
	Kategoria (liczba punktów)	A (10 pkt)	A (16 pkt)	A (18 pkt)	B (7,5 pkt)	A (15,5 pkt)	B (7,5 pkt)	E (2 pkt)
efektywność kosztowa dla idelalizybu, obinituzumabu, ofatumumabu = -2 pkt	Zalecenia	Lek powinien być finansowany	Lek powinien być finansowany	Lek powinien być finansowany	Wskazane zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka	Lek powinien być finansowany	Wskazane zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka	Lek nie powinien być finansowany
	Wartość dodana	Wartość dodana	Wartość dodana	Wartość dodana	Umiarkowana wartość dodana	Wartość dodana	Umiarkowana wartość dodana	Znikoma wartość dodana

* Liczba punktów możliwych do przyznania za efektywność kosztową waha się od -2 do 2 punktów. Z uwagi na brak danych o efektywności kosztowej idelalizybu, obinituzumabu i ofatumumabu, analizie przeprowadzono dla dwóch wariantów, przyznając każdemu z leków neutralną liczbę punktów (0 pkt) lub najmniejszą z możliwych (-2 pkt), co odpowiada efektywności kosztowej odpowiednio < 170 tys. zł/QALY – 220 tys. zł/QALY i > 270 tys. zł/QALY.

Tab. 10. Podsumowanie wyników oceny leków przełomowych w leczeniu PBL algorytmem PTOK/PTO [opracowanie własne na podstawie wyników opublikowanych badań klinicznych].

Kategorie algorytmu PTOK/PTO	Liczba punktów	Wartość dodana	Zalecenia do finansowania leczenia
Kategoria A	> 9 pkt	Bardzo wysoka wartość dodana	Lek powinien być finansowany
Kategoria B	7-8 pkt	Wysoka wartość dodana	Finansowanie wysoce uzasadnione
Kategoria C	5-6 pkt	Umiarkowana wartość dodana	Wskazane zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka – producent finansuje leczenie, które nie przyniosło korzyści terapeutycznej
Kategoria D	3-4 pkt	Niska wartość dodana	Finansowanie możliwe wyłącznie w sytuacji uzyskania od producenta instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową względem obowiązującego progu efektywności kosztowej
Kategoria E	0-2 pkt	Znikoma wartość dodana	Lek nie powinien być finansowany

Na potrzeby niniejszego opracowania przeprowadzono ocenę wartości dodanej przełomowych leków stosowanych w leczeniu PBL algorytmem PTOK/PTO, jako dane wyjściowe wprowadzając wyniki rejestracyjnych badań klinicznych poszczególnych leków. Ze względu na brak danych o efektywności kosztowej idelalazybu, ofatumumabu i obinutuzumabu, ocenę wykonano dla dwóch wariantów, przyznając po 0 pkt (wartość neutralną) lub -2 pkt (wartość najbardziej niekorzystną) tym lekom (Tab. 10). Wyniki przeprowadzonej oceny algorytmem PTOK/PTO wskazują, że leki przełomowe w leczeniu PBL wnoszą wartość dodaną od umiarkowanej do wysokiej i ich refundowanie ze środków publicznych w większości przypadków jest uzasadnione. W zależności do przyjętego wariantu, poszczególne leki otrzymują kategorię od A (lek powinien być refundowany) do B (finansowanie wysoce uzasadnione) w przypadku przyznania 0 pkt za efektywność kosztową lub od A do C (wskazane zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka) w przypadku wariantu -2 pkt za efektywność kosztową. Bez względu na wariant, ofatumumab we wskazaniu „PBL oporna na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” otrzymuje kategorię E – w tym wskazaniu ofatumumab zarejestrowano na podstawie badania niekontrolowanego.

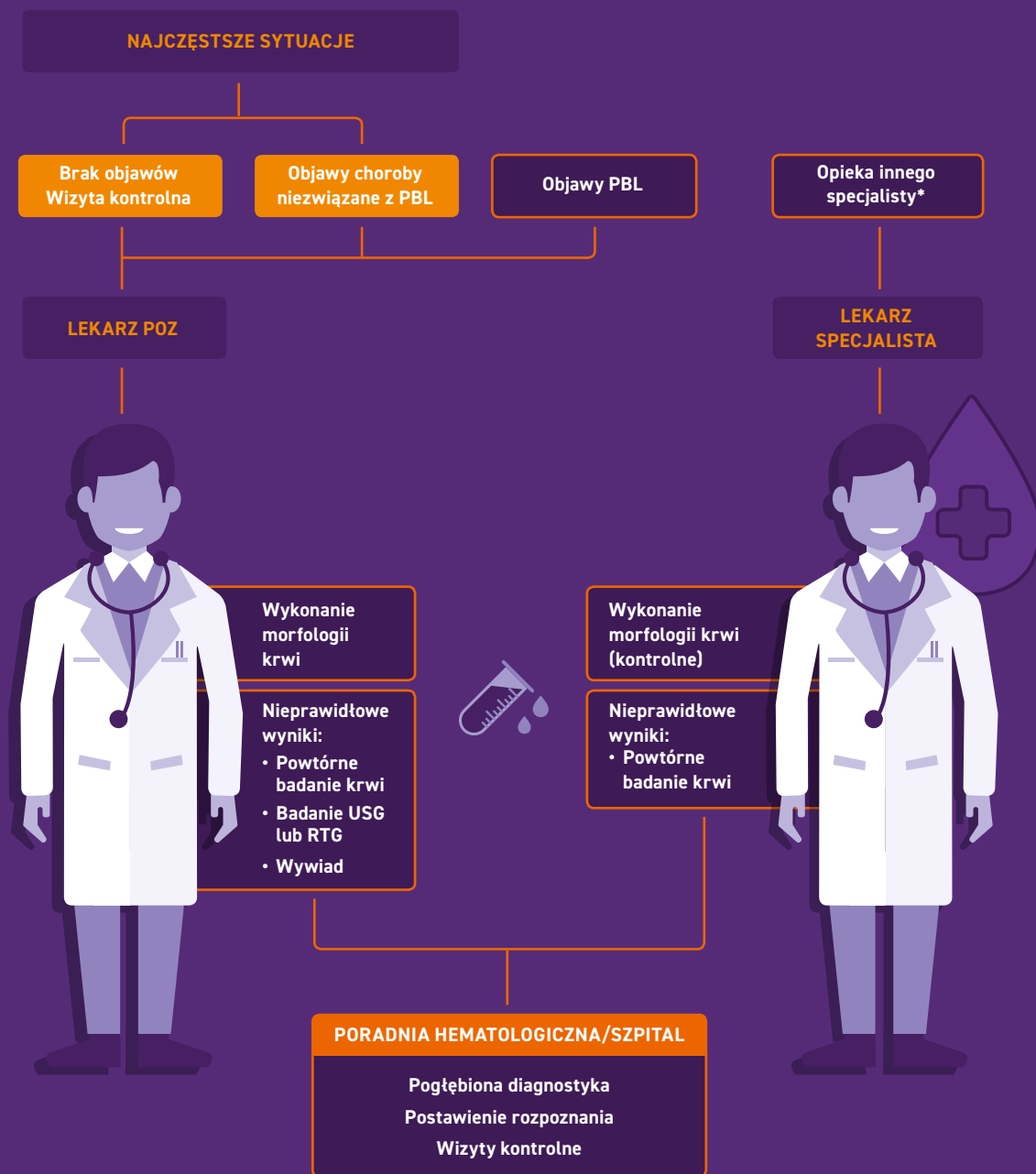
Ścieżka diagnostyczno– –terapeutyczna chorego na PBL

Pomimo narzędzi systemowych dotyczących opieki nad chorymi na nowotwory, takich jak pakiet „Szybkiej ścieżki onkologicznej”, w chwili obecnej brakuje rozwiązań ściśle dotyczących opieki medycznej nad chorymi z nowotworami hematologicznymi.

Od 1 stycznia 2015 roku leczenie chorych na nowotwory może być prowadzone w ramach tzw. „Szybkiej ścieżki onkologicznej”. Głównym celem pakietu onkologicznego jest przyśpieszenie diagnostyki, a tym samym rozpoczęcie leczenia u osób z potwierdzoną chorobą nowotworową. Obowiązkiem świadczeniodawców jest przestrzeganie wyznaczonych terminów na przeprowadzenie diagnostyki onkologicznej. Czas od momentu wpisania chorego na listę oczekujących na wizytę u specjalisty a postawieniem diagnozy nie powinien przekroczyć 9 tygodni¹⁰⁹.

Na podstawie badania jakościowego przeprowadzonego metodą indywidualnych wywiadów pogłębionych, zarówno wśród chorych na PBL, jak i lekarzy POZ, hematologów i pielęgniarek hematologicznych, uzyskano rzeczywisty obraz ścieżki chorego na PBL w obecnym systemie opieki zdrowotnej^{5,61}. Wyniki badania wskazują, że chorzy na PBL najczęściej diagnozowani są przypadkowo na podstawie nieprawidłowości w obrazie krwi. Lekarz POZ lub lekarz innej specjalności na tej podstawie kieruje chorego do poradni hematologicznej lub szpitala. Dopiero lekarz hematolog na podstawie dodatkowych badań stawia ostateczną diagnozę. Osoby, u których potwierdzono PBL, pozostają pod opieką lekarza hematologa w zakresie okresowej kontroli i terapii. Opieka chorych w POZ najczęściej przebiega niezależnie od kontroli hematologicznej i dotyczy ogólnego stanu zdrowia, kontroli parametrów morfologii krwi i terapii infekcji^{5,61}.

ŚCIEŻKA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNA PACJENTA Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ



Źródło: Sequence. Diagnostyka, terapia i codzienność pacjentów z CLL. Pacjenci chorujący na CLL. Raport z badania jakościowego przeprowadzonego dla firmy Janssen. Luty 2016.

*chory pod opieką specjalistyczną z uwagi na inne schorzenia

**Specyfika
przewlekłej
białaczki
limfocytowej**

4

Przewlekła białaczka limfocytowa jest niejednorodną jednostką chorobową – zarówno pod względem obrazu klinicznego, jak i genetycznym – i wymaga specyficznego, indywidualnego podejścia lekarza do chorego.

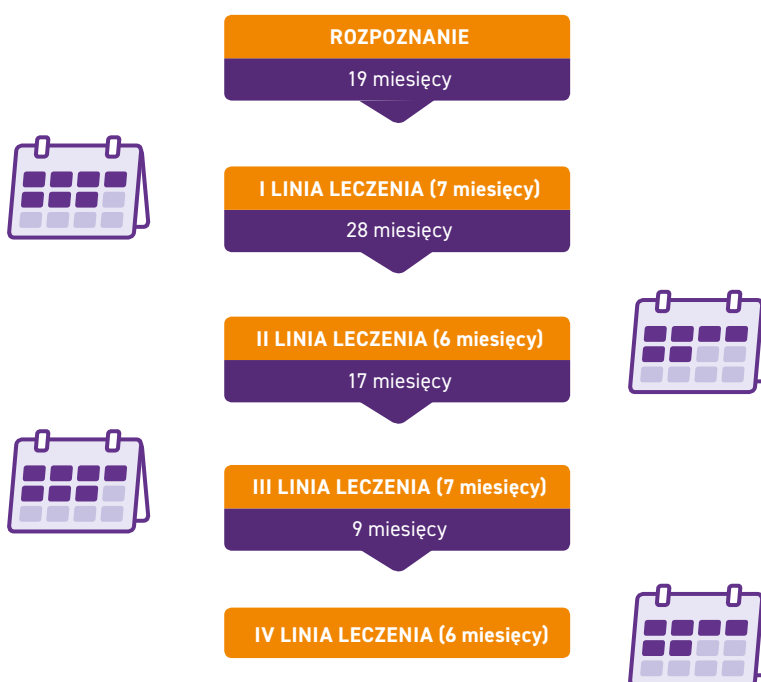
Chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową to najczęściej osoby na emeryturze lub pracujące w ograniczonym wymiarze czasu. Tylko niewielka część chorych jest w pełni aktywna zawodowo i zwykle są to osoby młodsze, w wieku około 50 lat lub mniej. Chorzy najczęściej są osobami samodzielnymi i zazwyczaj w dobrej kondycji ogólnej. Przewlekła białaczka limfocytowa w większości przypadków ma przewlekły charakter. Z tego względu pacjenci często żyją się z personelem i kształtują długotrwałą relację z lekarzem prowadzącym⁵.

W przeciwieństwie do większości chorób nowotworowych, w których szybsze rozpoczęcie leczenia decyduje o większej szansie na uzyskanie lepszych efektów leczenia lub nawet wyleczenie, w przewlekłej białaczce limfocytowej nie podejmuje się terapii w początkowych stadiach, bez aktywnej choroby. Parametrem, który decyduje o rozpoczęciu leczenia chorych na PBL, jest stan zaawansowania klinicznego choroby¹¹⁰. Z perspektywy pacjenta sytuacja ta niejednokrotnie jest trudna i niekomfortowa, a sposobem na jej złagodzenie jest dobra komunikacja i przystępne objaśnienie stanu zdrowia choremu przez lekarza prowadzącego^{5,61}.

Chociaż choroba w większości przypadków nie ma przebiegu agresywnego, to w opinii lekarzy hematologów i pielęgniarek dla cierpiących na nią pacjentów jest wyczerpująca. Przyczyną są objawy towarzyszące PBL (utrata wagi, zmęczenie, częste infekcje, hospi-

talizacje z powodu infekcji), czas poświęcony w ośrodkach na badania kontrolne i leczenie w postaci wlewów dożylnych⁵. Stanowi ona dla chorych obciążenie psychiczne wynikające ze świadomości nieuleczalnej choroby nowotworowej i wiążących się z nią ograniczeń aktywności lub pracy zawodowej⁶¹. Badanie ilościowe przeprowadzone wśród 120 chorych na PBL wskazuje, że przeciętny okres leczenia od rozpoznania do IV linii leczenia trwa łącznie około 8 lat. W tym czasie pacjenci otrzymują leczenie w tzw. liniach leczenia, przy czym odstępy pomiędzy kolejnymi liniami skracają się po każdym nawrocie. O ile czas od otrzymania I linii leczenia do II wynosi średnio ponad 2 lata, to już po III linii leczenia kolejna rozpoczynana jest po około 9 miesiącach. Każda linia leczenia chemo- lub immunochemioterapii trwa około pół roku¹¹¹.

PRZECIĘTNY CZAS TRWANIA LECZENIA KOLEJNYMI LINIAMI W PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZCE LIMFOCYTOWEJ



Źródło: Sequence. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej. Raport z badania ilościowego przeprowadzonego dla firmy Janssen. Marzec 2016.

Pomimo dostępnych schematów (immuno)chemioterapii, leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej jest dużym wyzwaniem dla lekarzy hematologów – zwłaszcza u chorych po nawrotach, z opornością choroby i coraz częściej młodych pacjentów. W opinii hematologów nawrót występujący po III linii leczenia powoduje ograniczenie wyboru skutecznych opcji leczenia. Podobnie zastosowanie standardowego leczenia nie sprawdza się u chorych, u których występuje delecja 17p i związana z nią oporność na leczenie⁵. U młodszych chorych, u których stwierdzono delecję 17p, jedyną jak dotąd metodą stwarzającą możliwość wyleczenia jest przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). U chorych w starszym wieku oraz w gorszym stanie ogólnym celem terapii może być tylko poprawa jakości życia poprzez łagodne leczenie⁶.

**Problemy
systemowe
dotykające
chorych na PBL**



Trudności systemowe doświadczane zarówno przez pacjentów, jak i środowisko medyczne, można podzielić na dwa główne rodzaje: związane z organizacją opieki nad chorymi na przewlekłą białaczkę limfocytową oraz możliwościami jej leczenia w Polsce.

Wyniki badania jakościowego przeprowadzonego wśród pacjentów i lekarzy wskazują, że jednym z podstawowych problemów w zakresie organizacji opieki nad chorymi na PBL jest zbyt duża liczba chorych przypisanych do jednego ośrodka specjalistycznego, co skutkuje długimi kolejkami i odległymi terminami konsultacji hematologicznych^{5,61}. Przyczyną takiego stanu jest niewystarczająca do potrzeb liczba hematologów w kraju. Wskaźnik liczby hematologów na 100 tys. mieszkańców w Polsce wynosi 1,3, podczas gdy w krajach takich jak Czechy, Bułgaria czy Litwa jest on wyższy niż 3¹¹³. W krajach takich jak Francja, Austria, Niemcy niski wskaźnik hematologów na 100 tys. mieszkańców (mniejszy niż 1) wynika z odmiennej organizacji opieki zdrowotnej i przesunięcia części obowiązków ze specjalisty do poradni odpowiadającej podstawowej opiece zdrowotnej¹¹³. Ponadto pomiędzy poszczególnymi regionami Polski występują trzykrotne różnice w dostępie do specjalistów hematologów (Ryc. 9).

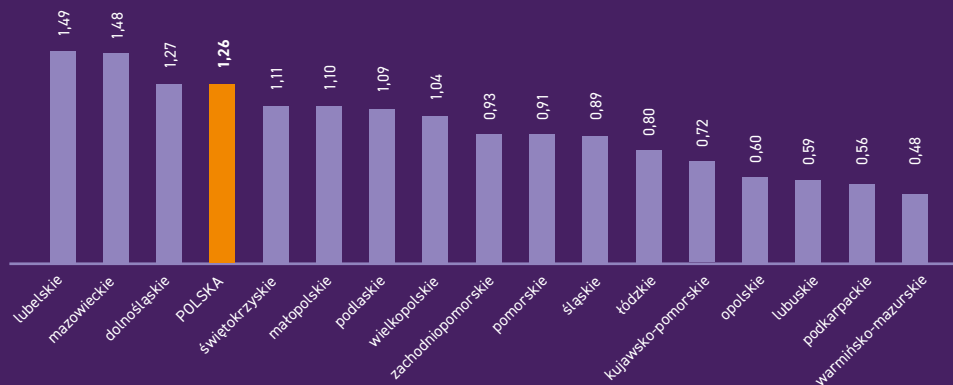
W Polsce lekarzem prowadzącym chorego na PBL, również w okresie remisji, jest hematolog, a opieka lekarza POZ ogranicza się jedynie do innych chorób internistycznych. Tylko w nielicznych przypadkach lekarz POZ prowadzi kontrolne badania w zakresie monitorowania przebiegu choroby^{5,112}. Z drugiej strony, w obecnie funkcjonującym modelu opieki hematologicznej lekarze zwracają uwagę na brak dobrej komunikacji pomiędzy specjalistą a poradnią POZ, co dodatkowo może utrudniać prowadzenie chorego na PBL przez lekarza rodzinnego⁵.

WSKAŹNIK LICZBY HEMATOLOGÓW NA 100 TYS. MIESZKAŃCÓW W WYBRANYCH KRAJACH EU.



Źródło: Raport Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Hematologia onkologiczna – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe. Warszawa 2015.

Ryc. 9. WSKAŹNIK LICZBY HEMATOLOGÓW NA 100 TYS. MIESZKAŃCÓW W UJĘCIU WOJEWÓDZKIM W 2014 R.¹¹²

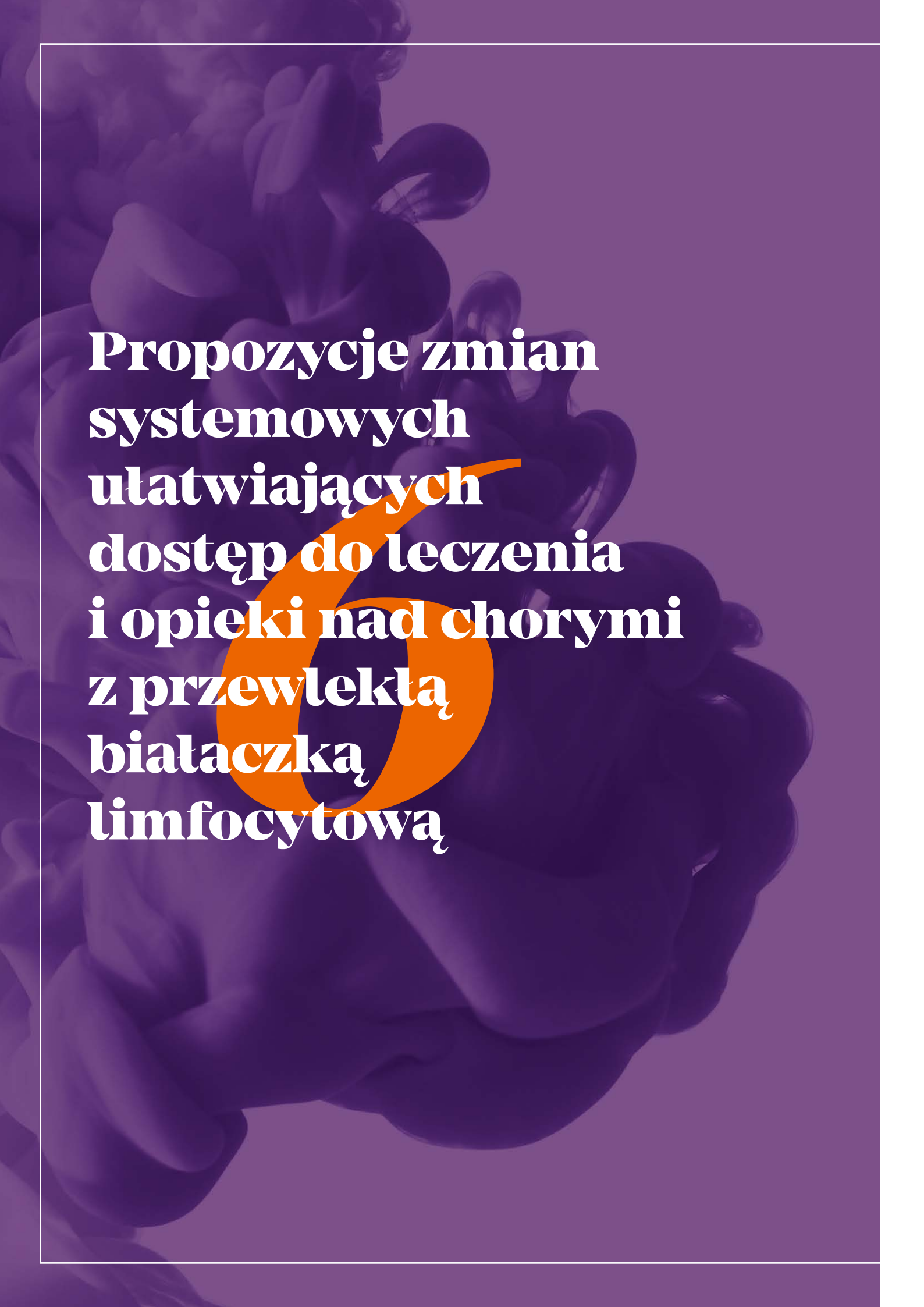


Obecne rozwiązania systemowe dotyczące opieki nad chorymi na nowotwory są niewystarczające dla chorych cierpiących na nowotwory hematologiczne. Funkcjonujący obecnie pakiet onkologiczny nie jest w pełni dostosowany do potrzeb chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Harmonogram działań objętych pakietem jest jednolity dla wszystkich rodzajów nowotworów, nie uwzględnia możliwości odłożenia leczenia u chorych z potwierdzoną PBL z grupy „watch and wait”. Skład konsylium narzucony przez ustawodaw-

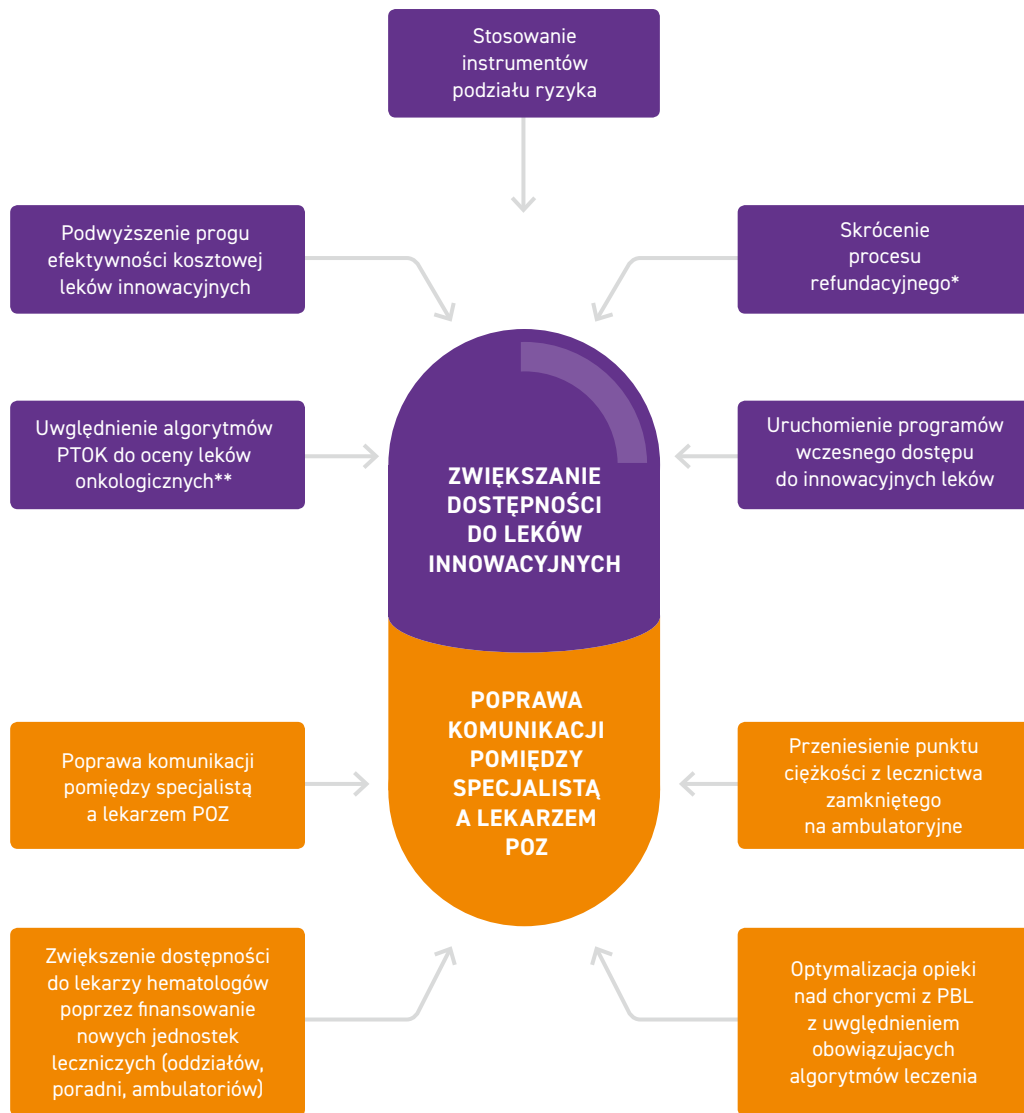
cę nie zawsze jest adekwatny do specyfiki leczenia PBL. Ponadto pakiet przewidziany jest dla chorych nowo zdiagnozowanych, a nie chorych z remisją, progresją czy w stanie paliatywnym¹¹⁴. Od 1 listopada 2015 wprowadzono zmiany usprawniające działanie pakietu, które w przyszłości prawdopodobnie pozytywnie wpłyną na diagnozowanie i leczenie, m.in. chorych z nowotworami hematologicznymi¹¹⁵.

Ponadto problematyczny jest brak wystarczającego finansowania lub brak refundacji drogich, nowoczesnych metod diagnostyki dotyczącej badań cytogenetycznych⁶⁶. Według wyników badania jakościowego przeprowadzonego wśród lekarzy, badania cytogenetyczne nie są powszechnie przeprowadzane wśród chorych na PBL⁶¹. Odsetek pacjentów, u których wykonuje się badania cytogenetyczne w kierunku m.in. delecji 17p wynosi około 18% w momencie rozpoznania choroby i około 20% w momencie rozpoczynania kolejnych linii leczenia¹¹¹. Według najnowszych wytycznych praktyki onkologii klinicznej, diagnostyka cytogenetyczna jest jednym z kryteriów kwalifikacji chorego do określonego rodzaju leczenia³¹. Zaniechanie badań cytogenetycznych może ograniczać szybki dobór efektywnej terapii u pacjentów obciążonych niekorzystnymi zaburzeniami genetycznymi.

W zakresie dostępnych metod leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, szczególnie dotkliwy dla chorych jest brak finansowania nowoczesnych leków w ramach świadczenia gwarantowanego. Dostęp pacjenta do technologii medycznej w praktyce jest uwarunkowany jej statusem refundacyjnym. Terapia innowacyjnymi lekami przekracza możliwości finansowe pacjentów i postrzegana jest jako leczenie dla wybranych^{61,113}. Z perspektywy hematologów brak dostępności nowoczesnych leków w leczeniu PBL ogranicza wybór skutecznych rozwiązań terapeutycznych u chorych z opornością na leczenie, krótkimi remisjami choroby i z istotnymi chorobami współistniejącymi. Niedostępność terapii doustnych – zarówno innowacyjnych, jak i klasycznych leków stosowanych w PBL – uniemożliwia zaproponowanie chorym skutecznego, komfortowego sposobu podania leku i uniknięcia dożylnego podania chemioterapii⁵.



**Propozycje zmian
systemowych
ułatwiających
dostęp do leczenia
i opieki nad chorymi
z przewlekłą
białaczką
limfocytową**



* W przypadku programów lekowych w obecnych uwarunkowaniach prawnych czas do podjęcia decyzji o refundacji leku wynosi 180 + 60 dni¹¹⁶.

** Krzakowski M, Wysocki P, Jassem J, Krzemieniecki K, Potemski P, Zyśk R. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych – propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2015;11(1):9-15.

Podsumowanie



Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującym rodzajem białaczki u osób dorosłych, na którą zapada średnio 4,2 – 5 osób na 100 tys. mieszkańców rocznie. Przewlekły przebieg choroby oraz rozpowszechnienie wśród osób starszych może w przyszłości stanowić poważne wyzwanie dla polityki zdrowotnej w obliczu prognozowanego podwyższania się średniego wieku populacji Polski.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą złożoną o różnorodnym obrazie klinicznym oraz genetycznym. Wśród chorych na PBL są zarówno osoby bez objawów choroby w dobrym stanie ogólnym, jak i osoby w zaawansowanym wieku z istotnymi chorobami współistniejącymi. To wszystko przekłada się na zróżnicowane przeżycie chorych na PBL – od kilku lat u osób obarczonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, do nawet 10 – 20 lat u osób, u których nie następuje gwałtowna progresja choroby.

Dotychczas standardowym leczeniem stosowanym w przewlekłej białaczce limfocytowej była chemioterapia i immunoterapia. Ostatnie lata zrewolucjonizowały leczenie PBL, które zostało nakierowane na precyzyjne cele molekularne. Szczególnym celem terapii PBL stał się szlak sygnałowy receptora B (BCR). Inhibitory szlaku BCR są obecnie jedną z najbardziej obiecujących terapii nowotworów wywodzących się z limfocytów B. Dzięki dużej selektywności leki te są zazwyczaj dobrze tolerowane, a możliwość przyjmowania ich w formie doustnej poprawia chorym komfort leczenia. Według ekspertów klinicznych, w przyszłości inhibitory szlaku BCR będą prawdopodobnie kojarzone z obecnie stosowaną chemioterapią lub immunoterapią¹⁷. Przewiduje się, że postęp w leczeniu PBL będzie ukierunkowany na dalszą indywidualizację leczenia chorych, optymalizację leczenia skojarzonego i przewidywanie efektów leczenia na podstawie markerów molekularnych⁵².

Pomimo znacznych postępów, jakie dokonały się w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ostatnich latach, ograniczona refundacja innowacyjnych leków powoduje, że są one w rzeczywistości niedostępne dla pacjentów. Uruchomiony 1 lipca 2016 roku program lekowy dotyczący leczenia przewlekłej białaczki limfocyto-

wej jest pozytywnym sygnałem i odpowiedzią Ministerstwa Zdrowia na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy chorych. I chociaż program ten dotyczy leczenia wąskiej populacji PBL wyłącznie jednym z przełomowych leków, to stwarza szansę na udostępnienie w przyszłości pozostałych innowacyjnych terapii. Wdrożenie narzędzi wspomagających podejmowanie decyzji refundacyjnych, stworzonych specjalnie dla nowych leków onkologicznych – takich jak algorytmy PTOK/PTO – może przyczynić się do zwiększenia dostępności tych leków dla chorych. Wsparcie systemowe w zakresie finansowania drogich, nowoczesnych terapii onkologicznych jest jedyną szansą na zaspokojenie potrzeb chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Stopniowe wdrażanie zmian w organizacji opieki nad chorymi z nowotworami krwi i układu limfoidalnego postulowanych przez środowisko hematologiczne, wraz ze zwiększeniem dostępności nowoczesnego leczenia, jest szansą na poprawę średniego 5-letniego przeżycia chorych na PBL, jednego z najniższych w Europie.



Spis tabel

Tab. 1.

Struktura zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych i białaczki limfatycznej (ICD-10 C91) w Polsce w 2013 roku [opracowanie własne na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)]. /16

Tab. 2.

Leki stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej o statusie leku przełomowego nadanego przez FDA. /33

Tab. 3.

Rekomendacje praktyki klinicznej wydane przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek (PALG) w 2016 roku, dotyczące nowych leków stosowanych w leczeniu progresywnej lub objawowej PBL. /37

Tab. 4.

Rekomendacje praktyki klinicznej wydane przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek (PALG) w 2016 roku, dotyczące nowych leków stosowanych w leczeniu nawrotowej i opornej na leczenie PBL. /38

Tab. 5.

Wytyczne praktyki klinicznej wydane przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO) w 2015 roku, dotyczące nowych leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. /39

Tab. 6.

Amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej wydane przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN) w 2016 roku, dotyczące nowych leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. /40

Tab. 7.

Programy lekowe w nowotworach hematologicznych (stan na 14.07.2016). /47

Tab. 8.

Podsumowanie rekomendacji dotyczących finansowania innowacyjnych leków stosowanych w przewlekłej białaczce limfocytowej wydanych przez Polską oraz zagraniczne agencje oceny technologii medycznych. /49

Tab. 9.

Refundacja ibrutynibu w Europie. /52

Tab. 10.

Podsumowanie wyników oceny leków przełomowych w leczeniu PBL algorytmem PTOk/PTO [opracowanie własne na podstawie wyników opublikowanych badań klinicznych]. /56

Spis rycin

Ryc. 1.
Liczba nowych przypadków poszczególnych białaczek na 100 tys. mieszkańców rocznie (zapadalność) w Wielkiej Brytanii w latach 2011 – 2013 [opracowanie własne na podstawie danych rejestru Cancer Research UK]. /18

Ryc. 2.
Średni odsetek osób w wieku 65 lat i więcej wśród nowo rozpoznanych chorych na białaczki [Wielka Brytania, lata 2011 – 2013; [opracowanie własne na podstawie danych rejestru Cancer Research UK]. /19

Ryc. 3.
Mediana wieku chorych w momencie rozpoznania poszczególnych rodzajów białaczek [Stany Zjednoczone, lata 2009 – 2013; opracowanie własne na podstawie danych z rejestru SEER]. /19

Ryc. 4.
Średnia liczba nowych przypadków i roczna zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową wśród mężczyzn i kobiet w poszczególnych grupach wiekowych w Wielkiej Brytanii w latach 2011 – 2013; [opracowanie własne na podstawie danych z rejestru Cancer Research UK] /20

Ryc. 5.
Średni odsetek 5-letnich przeżyć u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w poszczególnych krajach Europy w latach 2000 – 2007 na podstawie wyników badania EURO CARE-5. /23

Ryc. 6.
Prognozowany odsetek poszczególnych grup wiekowych (0-14 lat, 15-16 lat i 65 lat i więcej) w ogólnej populacji Polski w latach 2015 – 2050 [opracowanie własne na podstawie danych GUS]. /25

Ryc. 7.
Liczba zarejestrowanych przez FDA wskazań w ramach statusu terapii przełomowej w latach 2013 – 2016 (kwiecień 2016). /32

Ryc. 8.
Wskazania w poszczególnych chorobach zarejestrowane przez FDA w ramach statusu terapii przełomowej. /32

Ryc. 9.
Wskaźnik liczby hematologów na 100 tys. mieszkańców w ujęciu wojewódzkim w 2014 roku. /63

Piśmiennictwo

8

- 1 Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna 2013.
- 2 Popek S, Filip A. Komórki opiekuńcze białaczkowych limfocytów
B. Postępy Biologii Komórki 2015;42(2):269-82.
- 3 Popławska L. Przewlekła białaczka limfocytowa. Nowotwory układu chłonnego.
Red. prof. dr hab. n. med. Jan Walewski.
- 4 Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.
Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa.
- 5 Sequence. Diagnostyka, terapia i codzienność pacjentów z CLL. Perspektywa hematologów, lekarzy
POZ oraz pielęgniarek hematologicznych. Raport z badania jakościowego przeprowadzonego dla
firmy Janssen. Luty 2016.
- 6 Warzocha K. Indywidualne strategie terapeutyczne w przewlekłej białaczce limfocytowej.
Hematologia 2010;1(4):306-19.
- 7 Lin TS, Grever MR, Byrd JC. Changing the way we think about chronic lymphocytic leukemia.
J Clin Oncol 2005;23(18):4009-12.
- 8 Giannopoulos K. Biologia i rokowanie w przewlekłej białaczce limfocytowej.
Acta Haematologica Polonica 2010;41(3):433-40.
- 9 Gonzalez D, Martinez P, Wade R, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response
and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial.
J Clin Oncol 2011;29(16):2223-9.
- 10 Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic
leukemia with p53 mutations and deletions. Blood 2004;103(9):3278-81.
- 11 Hewamana S, Dearden C. Treatment options for high-risk chronic lymphocytic leukaemia.
Ther Adv Hematol 2011;2(3):147-59.
- 12 Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia.
Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:481-8.
- 13 Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczk
i limfocytowej. Hygeia Public Health 2014;49(3):435-41.
- 14 Maddocks KJ, Lin TS. Update in the management of chronic lymphocytic leukemia.
J Hematol Oncol 2009;2:29.
- 15 Zenz T, Gribben JG, Hallek M, et al. Risk categories and refractory CLL in the era of
chemoimmunotherapy. Blood 2012;119(18):4101-7.
- 16 Tam CS, Stilgenbauer S. How best to manage patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p
deletion and/or TP53 mutation? Leuk Lymphoma 2015;56(3):587-93.
- 17 Brugiatielli M, Bandini G, Barosi G, et al. 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 2006;91(12):1662-73.
- 18 AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbrutynib (ibrutinib)
w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową
(ICD 10 C91.1)”. Analiza weryfikacyjna. 1 kwietnia 2016 r.
- 19 Raport: Białaczka limfatyczna. Dane i Analizy, Kraków 2015, str. 1-53.
- 20 Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe
by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010;116(19):3724-34.
- 21 Seftel MD, Demers AA, Banerji V, Gibson SB et al. High incidence of chronic lymphocytic leukemia
(CLL) diagnosed by immunophenotyping: a population-based Canadian cohort. Leuk Res
2009;33(11):1463-8.
- 22 De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and
myeloid malignancies in Europe 2000-2007: Results of EURO CARE-5 population-based study.
Eur J Cancer 2015. [Epub ahead of print]

- 23 Obecny Stan Zwalczenia Nowotworów w Polsce. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. 16 maja 2014.
Źródło: https://pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf
[dostęp: 10.05.2016]
- 24 Kalbarczyk WP, Gujski M, Brzozowski S, et al. Walka z nowotworami i opieka onkologiczna w Polsce wobec wyzwań demograficznych i epidemiologicznych – propozycje rozwiązań. Instytut Ochrony Zdrowia, Warszawa, 2015 r.
- 25 Główny Urząd Statystyczny. Prognoza Ludności na lata 2014 – 2050 (opracowana w 2014 r.).
Źródło: http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5469/1/5/1/prognoza_ludnosci_na_lata____2014_-_2050.pdf [dostęp: 10.05.2016]
- 26 Brenner H, Gondos A, Pulte D. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 2008;111(10):4916-21.
- 27 Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-1757.
- 28 Byrd JC. Traditional treatment approaches in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014;12 Suppl 3(1):5-8.
- 29 Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(10):861-8.
- 30 Warzocha K, Lech-Marańda E, Budziszewska BK, et al. Rola bendamustyny w przewlekłej białaczce limfocytowej ze szczególnym uwzględnieniem chorych w podeszłym wieku. *Hematologia* 2014;5(4):285-95.
- 31 Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):78-84.
- 32 FDA. Guidance for Industry. Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics 2014.
Źródło: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm358301.pdf> [dostęp: 16.05.2016]
- 33 Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Mechanizmy wczesnego dostępu do leków innowacyjnych na świecie ze szczególnym uwzględnieniem terapii onkologicznych. Kierunki Zmian. Warszawa 2016.
Źródło: http://instytut.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/iooz/Publikacje/Raport_Mechanizmy_wczesnego_dostepu_do_lekow_innowacyjnych_na_swiecie.pdf [dostęp: 16.05.2016]
- 34 FDA. Breakthrough Therapy.
Źródło: <http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405397.htm> [dostęp: 16.05.2016]
- 35 Subramanian R, Sheppard T, Rubin B, et al. FDA's New Breakthrough Therapy Designation: What does it mean for Pricing and Market Access? *OBRoncology.com* 2013;7(8).
- 36 Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy Approvals. Current CY CDER BT Approvals.
Źródło: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/UCM494010.pdf> [dostęp: 18.03.2017]
- 37 Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy Approvals. Previous Cumulative CY CDER BT Approvals. Źródło: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/UCM481542.pdf> [dostęp: 18.03.2017]
- 38 Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy Approvals. CY CDER BT Approvals.
Źródło: <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDASIA/UCM485145.pdf> [dostęp: 18.03.2017]
- 39 Ibrutinib (IMBRUVICA®) Granted Breakthrough Therapy Designation by U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the Development of a Treatment for Chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD). Janssen.
Źródło: <http://www.janssen.com/ibrutinib-imbruvica-granted-breakthrough-therapy-designation-us-food-and-drug-administration-fda> [dostęp: 30.06.2016]
- 40 European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 18.03.2017]

- 41 Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, et al. Ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results from the COMPLEMENT 2 trial. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1084-1093.
- 42 Terapia celowana molekularnie. Onkologia personalizowana.
Źródło: <http://www.zwrotnikraka.pl/terapia-celowana-molekularnie-onkologia-personalizowana/>
[dostęp: 27.05.2016]
- 43 Powroźnik B, Kubowicz P, Pękala E. Przeciwciała monoklonalne w terapii celowanej. *Postepy HigMed Dosw (online)* 2012;66:663-73.
- 44 Robak T, Hus I, Błoński J, et al. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL. *Acta Haematologica Polonica* 2016;47:169-83.
- 45 Charakterystyka Produktu Leczniczego. Imbruvica®. Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf
[dostęp: 18.03.2017]
- 46 Charakterystyka Produktu Leczniczego. Zydelig®. Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf
[dostęp: 18.03.2017]
- 47 Charakterystyka Produktu Leczniczego. Gazyvaro®. Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf
[dostęp: 18.03.2017]
- 48 Charakterystyka Produktu Leczniczego. Arzerra®. Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf
[dostęp: 18.03.2017]
- 49 Hill BT, Kalaycio M. Profile of obinutuzumab for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Onco Targets Ther* 2015;8:2391-7.
- 50 Spaargaren M, de Rooij MF, Kater AP, et al. BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: a glimpse to the future. *Oncogene* 2015;34(19):2426-36.
- 51 Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood* 2013;122(23):3723-34.
- 52 Chung C, Lee R. Ibrutinib, obinutuzumab, idelalisib, and beyond: review of novel and evolving therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Pharmacotherapy* 2014;34(12):1298-316.
- 53 Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al; ESMO Guidelines Committee. Appendix 6: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016. *Ann Oncol* 2016;27(suppl5):143-4.
Źródło: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>
[dostęp: 12.09.2016]
- 54 Zelenetz AD, Gordon Li, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 1.2017. NCCN Guidelines.
- 55 Mato A, Jauhari S, Schuster SJ. Management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the era of B-cell receptor signal transduction inhibitors. *Am J Hematol* 2015;90(7):657-64.
- 56 Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood* 2012;120(6):1175-84.
- 57 Robak T. Przewlekła białaczka limfocytowa wysokiego ryzyka. *Acta Haematologica Polonica* 2015;46:68-74.
- 58 Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
- 59 Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23.
- 60 Badar T, Burger JA, Wierda WG, et al. Ibrutinib: a paradigm shift in management of CLL. *Expert Rev Hematol* 2014;7(6):705-17.

- 61 Sequence. Diagnostyka, terapia i codzienność pacjentów z CLL. Pacjenci chorujący na CLL. Raport z badania jakościowego przeprowadzonego dla firmy Janssen. Luty 2016.
- 62 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68).
Źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> [dostęp: 14.07.2016]
- 63 Ministerstwo Zdrowia. Programy Lekowe. Źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> [dostęp: 01.06.2016]
- 64 Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP.
Źródło: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> [dostęp: 01.06.2016]
- 65 Zarządzenie Nr 85/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2014 r. w sprawie warunków realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne – program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.
Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-852014dgl,6347.html> [dostęp 01.06.2016]
- 66 Hematoonkologia wymaga zmian systemowych.
Źródło: <https://hematoonkologia.pl/informacje--dla-chorych/news/id/1885-hematoonkologia-wymaga-zmian-systemowych/> [dostęp: 01.06.2016]
- 67 Krzakowski M, Wysocki P, Jassem J, et al. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych – propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol Prak Klin* 2015;11(1):9-15.
- 68 AOTMiT. Rekomendacja nr 23/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”.
Źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/REK/RP_23_2016_Imbruvica.pdf [dostęp: 25.05.2016]
- 69 AOTMiT. Rekomendacja nr 60/2015 z dnia 6 lipca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro, obinutuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)”.
Źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/060/REK/RP_60_2015_Gazyvaro.pdf [dostęp: 25.05.2016]
- 70 AOTMiT. Rekomendacja nr 5/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
Źródło: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-05-2012-Ofatumumab/RP_5_2012_Ofatumumab.pdf [dostęp: 25.05.2016]
- 71 HAS. IMBRUVICA (ibrutinib), inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk [dostęp: 25.05.2016]
- 72 HAS. ZYDELIG (idelalisib), inhibiteur de kinase.
Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2047021/fr/zydelig-idelalisib-inhibiteur-de-kinase [dostęp: 25.05.2016]
- 73 HAS. GAZYVARO (obinutuzumab), anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humain de type II.
Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2019122/fr/gazyvaro-obinutuzumab-anticorps--monoclonal-anti-cd20-recombinant-humain-de-type-ii [dostęp: 25.05.2016]
- 74 HAS. ARZERRA.
Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_994266/fr/arzerra [dostęp: 25.05.2016]

- 75 HAS. ARZERRA (ofatumumab), anticorps monoclonal.
Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2040126/fr/arzerra-ofatumumab-anticorps-monoclonal [dostęp: 25.05.2016]
- 76 NICE. Appraisal consultation document. Ibrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia.
Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG492/documents/appraisal-consultation-document-2> [dostęp 13.05.2016]
- 77 NICE. Final appraisal determination. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA359/documents/leukaemia-chronic-lymphocytic-previously-treated-idelalisib-id764-final-appraisal-determination-document2> [dostęp 13.05.2016]
- 78 NICE. Final appraisal determination. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia.
Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA343/documents/leukaemia-chronic-lymphocytic-obinutuzumab-with-chlorambucil-1st-line-id650-final-appraisal-determination-document2> [dostęp 13.05.2016]
- 79 NICE. Final appraisal determination. Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia.
Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA344/documents/leukaemia-chronic-lymphocytic-previously-untreated-ofatumumab-id642-final-appraisal-determination-document2> [dostęp 13.05.2016]
- 80 NICE. Final appraisal determination. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab.
Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA202/documents/chronic-lymphocytic-leukaemia-ofatumumab-final-appraisal-determination3> [dostęp 13.05.2016]
- 81 SMC. Ibrutinib (Imbruvica) CLL.
Źródło: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1151_16_ibrutinib_Imbruvica_CLL [dostęp 30.03.2017]
- 82 SMC. Idelalisib (Zydelig).
Źródło: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1026_15_idelalisib_Zydelig/idelalisib_Zydelig [dostęp 16.05.2016]
- 83 SMC. Obinutuzumab (Gazyvaro).
Źródło: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1008_14_obinutuzumab_Gazyvaro/obinutuzumab_Gazyvaro [dostęp 16.05.2016]
- 84 SMC. Ofatumumab (Arzerra). Indication under review: ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine is indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have not received prior therapy and who are not eligible for fludarabine-based therapy.
Źródło: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1037_15_ofatumumab_Arzerra/ofatumumab_Arzerra [dostęp 16.05.2016]
- 85 SMC. Ofatumumab (Arzerra). Indication under review: the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab.
Źródło: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/626_10_ofatumumab_Arzerra/ofatumumab_Arzerra [dostęp 16.05.2016]
- 86 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib.
Źródło: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf [dostęp 16.05.2016]
- 87 Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (erneute Nutzenbewertung).
Źródło: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/> [dostęp 16.05.2016]
- 88 [A16-04] Ibrutinib – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V.
Źródło: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-04-ibrutinib-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7200.html> [dostęp 16.05.2016]

- 89 [A14-35] Idelalisib – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (dossier assessment).
Źródło: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a14-35-idelalisib-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6419.html#overview> [dostęp 16.05.2016]
- 90 [G14-08] Obinituzumab – Assessment according to § 35a (para. 1, sentence 10) Social Code Book V (dossier assessment).
Źródło: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g14-08-obinituzumab-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-10-social-code-book-v-dossier-assessment.6274.html> [dostęp 16.05.2016]
- 91 CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Ibrutinib (Imbruvica).
Źródło: <https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma-details> [dostęp 16.05.2016]
- 92 CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Idelalisib (Zydelig).
Źródło: <https://www.cadth.ca/zydelig-chronic-lymphocytic-leukemia-details> [dostęp 16.05.2016]
- 93 CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Obinituzumab (Gazyva).
Źródło: <https://www.cadth.ca/gazyva-chronic-lymphocytic-leukemia-details> [dostęp 16.05.2016]
- 94 CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Ofatumumab (Arzerra).
Źródło: <https://www.cadth.ca/arzerra-chronic-lymphocytic-leukemia-details> [dostęp 16.05.2016]
- 95 PBAC. Ibrutinib: oral capsule, 140 mg, Imbruvica.
Źródło: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/ibrutinib-imbruvica-psd-11-2015> [dostęp 16.05.2016]
- 96 PBAC. Idelalisib: 100 mg tablet, 60, 150 mg tablet, 60, Zydelig® (chronic lymphocytic leukaemia).
Źródło: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/idelalisib-zydelig-chronic-lymphocytic-leukaemia-psd-11-2015> [dostęp 16.05.2016]
- 97 PBAC. Obinituzumab; 1 g/40 mL injection, 40 mL vial; Gazyva®.
Źródło: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/obinituzumab-gazyva-psd-03-2015> [dostęp 16.05.2016]
- 98 PBAC. Ofatumumab; 100 mg/5 mL injection, 5 mL vial, 1 g/50 mL injection, 50 mL vial; Arzerra®.
Źródło: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/ofatumumab-psd-11-2014> [dostęp 16.05.2016]
- 99 Dane dostarczone przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
- 100 Porównanie pośrednie przeprowadzone metodą MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison) na zlecenie firmy Janssen przez firmę Evidera.
- 101 Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370(11):997-1007.
- 102 Ghia P, O'Brien SM, Hillmen P, et al. Health-related quality of life (HRQL) impact of idelalisib (IDELA) in patients (pts) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): Phase 3 results. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(15 suppl):7099. ASCO Annual Meeting Abstracts.
- 103 Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinituzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12):1101-10.
- 104 Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinituzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015;29(7):1602-4.
- 105 Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1873-83.
- 106 Hillmen P, Haiderali A, Chang CN. Improved Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ofatumumab Plus Chlorambucil or Chlorambucil. *PCN155. VALUE IN HEALTH* 2014;17.
- 107 Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1749-55.

- 108 Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Final Analysis From the International Trial of Single-Agent Ofatumumab In Patients with Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. American Society of Hematology (ASH) 52nd Annual Meeting.
Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper28077.html> [dostęp: 28.06.2016]
- 109 Szybka terapia onkologiczna.
Źródło: <http://pakietonkologiczny.gov.pl/o-terapii/> [dostęp: 31.05.2016]
- 110 García-Escobar I, Sepúlveda J, Castellano D, et al. Therapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: state of the art and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80:100-13.
- 111 Sequence. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej. Raport z badania ilościowego przeprowadzonego dla firmy Janssen. Marzec 2016.
- 112 Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Hematologia onkologiczna – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe. Warszawa 2015.
- 113 Machina biurokratyczna versus szpica postępu medycznego. Źródło: <https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/1806-machina-biurokratyczna-versus-szpica-postepu-medycznego/> [dostęp: 01.06.2016]
- 114 Borkowski L. Pakiet onkologiczny – jak wpływa na rzeczywisty czas i skuteczność leczenia chorób nowotworowych w Polsce. Seminarium Fundacji Watch Health Care. Terapie przełomowe w onkologii i hematoonkologii – dostępność do leczenia w Polsce na tle Europy". 27 stycznia 2016, Warszawa.
Źródło: <http://www.korektorzdrowia.pl/pattube/dr-n-farm-leszek-borkowski-pakiet-onkologiczny-wplywa-rzeczywisty-czas-skuteczosc-leczenia-chorob-nowotworowych-polsce/> [dostęp: 31.05.2016]
- 115 Ministerstwo Zdrowia. Aktualności: Zmiany w pakiecie onkologicznym z korzyścią dla pacjentów.
Źródło: <http://www.mz.gov.pl/aktualnosci/zmiany-w-pakiecie-onkologicznym-z-korzyscia-dla-pacjentow/> [dostęp: 31.05.2016]
- 116 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
Źródło: <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp: 01.06.2016].
- 117 Przewlekła białaczka limfocytowa – korzyści z nowych terapii.
Służba Zdrowia. „SZ” nr 34 42 z 7 maja 2015 r.
Źródło: http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artukul.php?numer_wydania=4435&art=14 [dostęp: 01.06.2016]
- 118 Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza on-line. Raporty.
Źródło: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor [dostęp: 23.06.2016]
- 119 Cancer Research UK. Statistics by cancer type.
Źródło: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type> [dostęp: 10.05.2016]
- 120 National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER).
Źródło: <http://seer.cancer.gov/statfacts/> [dostęp: 10.05.2016]
- 121 Charakterystyka produktu leczniczego. Venclyxto®
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/.../anx_136381_pl.pdf

Wstępna wersja raportu została ukończona w lipcu 2016 roku i przedstawiona do recenzji ekspertów klinicznych w sierpniu i wrześniu 2016. W dniu 5 grudnia 2016 European Medicines Agency zarejestrowała nowy lek do terapii CLL (wenetoklaks).

W marcu 2017 raport został uzupełniony o informacje dotyczące wenetoklaksu.



