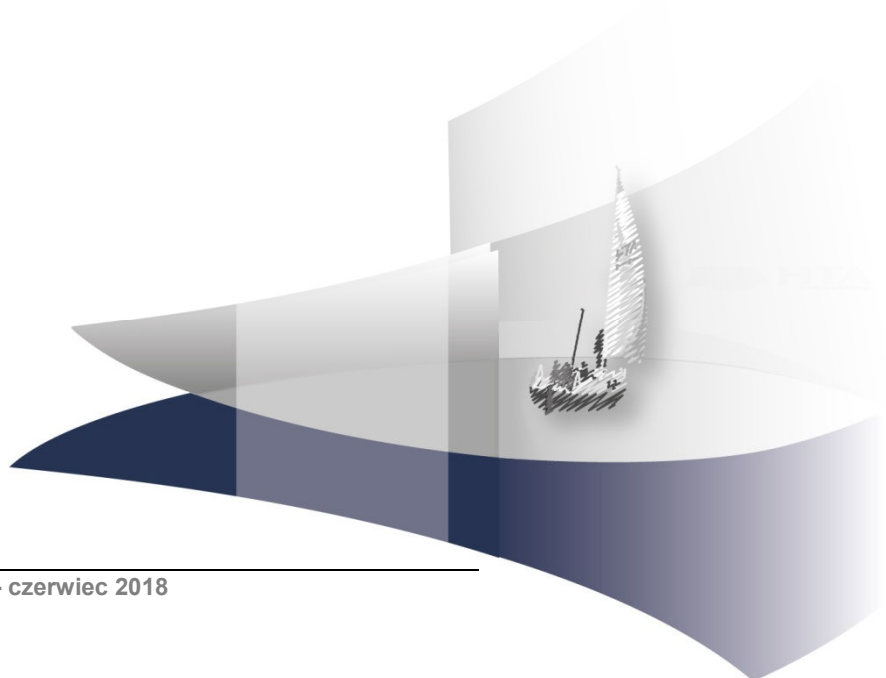


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

IBRUTYNIB (IMBRUVICA®) W TERAPII PACJENTÓW Z OPORNOŚCIĄ LUB SZYBKĄ WZNOWĄ PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ PO UPRZEDNIO ZASTOSOWANYM LECZENIU SYSTEMOWYM

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	6
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	6
2. PROBLEM ZDROWOTNY	7
2.1. Definicja	7
2.2. Populacja docelowa	7
2.3. Epidemiologia.....	10
2.4. Etiologia i patogenez.....	14
2.5. Przebieg choroby i rokowanie	15
2.6. Rozpoznanie	19
2.6.1. Diagnostyka	19
2.6.2. Ocena stopnia zaawansowania	20
2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	20
2.7.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	20
2.7.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	23
2.8. Metody leczenia	24
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO.....	26
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	31
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	31
4.2. Rekomendacje agencji HTA	33
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	38
6.1. Populacja	38
6.2. Interwencja.....	39
6.3. Komparatory.....	39
6.4. Punkty końcowe	41
6.5. Metodyka badań.....	41
7. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	42
7.1. Analiza kliniczna.....	42
7.2. Analiza ekonomiczna	42

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	43
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	45
8.1. Ibrutynib	45
8.2. SOC (<i>standard of care</i>).....	47
9. BIBLIOGRAFIA	49
10. SPIS TABEL	53
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW	54

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEND	Bendamustyna
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
Del(17p)	Delecja 17p
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HDMP	Wysokie dawki metyloprednizolonu (<i>High dose methylprednisolone</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	Ibrutynib
IWCLL	Międzynarodowe Warsztaty Przewlekłej Białaczki Limfocytowej (<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mTP53	Mutacja TP53
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
RTX	Rytuksymab (<i>Rituximab</i>)
SIGN	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ibrutinibu (Imbruvica®) stosowanego u chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy z obecnością delecji(17p) i/lub mutacji w genie *TP53*. [1]

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego ibrutinibu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania ibrutinibu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. definicję PICO oraz zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie ibrutinibu ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Zgodnie z klasyfikacją WHO białaczki limfocytowe zaliczane są do grupy chorób limfoproliferacyjnych (procesy nowotworowe wywodzą się z tkanki chłonnej). [2]

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*; kod ICD-10: C91.1) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego dotycząca limfocytów B. Jej istotą jest gromadzenie się nieprawidłowych limfocytów B (komórek białaczki) we krwi, szpiku kostnym, węzłach chłonnych, wątrobie i innych kluczowych organach, w efekcie czego powstawanie prawidłowych komórek limfatycznych, czerwonych krwinek oraz płytek krwi jest zaburzone. Upośledzenie pracy ww. narządów w konsekwencji prowadzi do osłabienia układu immunologicznego oraz krwiotwórczego. CLL charakteryzuje się obecnością limfocytów B w liczbie $\geq 5 \times 10^9/l$ krwi obwodowej, klonalnością krążących limfocytów B potwierdzoną cytometrią przepływową oraz charakterystycznym obrazem komórek białaczki w rozmazie krwi. [3–5]

Zgodnie z definicją WHO z 2008 roku do rozpoznania CLL wystarczające było potwierdzenie obecności monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej o wartości $> 5 \times 10^9/l$ lub, niezależnie od wysokości limfocytozy, obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku. Zgodnie z aktualną definicją (wg wytycznych WHO z 2016 roku), diagnoza CLL nie może być oparta jedynie na podstawie obecności cytopenii lub objawów związanych z chorobą. Konieczne jest potwierdzenie limfocytozy B-komórkowej o wartości $> 5 \times 10^9/l$. [6]

2.2. Populacja docelowa

Populację docelową pacjentów stanowią chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, bez obecności delekcji 17p i/lub mutacji *TP53*, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego

Aktualnie w Polsce lek będący przedmiotem niniejszej analizy – ibrutynib – jest refundowany w ramach programu lekowego wśród chorych, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria :

- obecność delekcji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*,
- stan sprawności według WHO 0–2,

wiek powyżej 18 lat. [1]

Zatem należy mieć na uwadze, że z populacji docelowej wyłączeni są chorzy z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*.

Leczenie dla pacjentów z progresją CLL ustala się w oparciu o m.in. czas w jakim doszło do nawrotu choroby. Zgodnie z opublikowanymi w 2018 roku wytycznymi IWCLL (Hallek et al., Blood 2018):

- nawrót choroby zdefiniowany jest jako pojawienie się dowodów świadczących o progresji choroby (Rozdz. 2.7.1, Tabela 9) u pacjentów, którzy wcześniej uzyskali kryteria całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) lub częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) trwające przez okres co najmniej 6 miesięcy.
- oporną postać CLL definiuje się jako niepowodzenie leczenia¹ lub jako progresję CLL w ciągu 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki terapii. [7]

W przypadku osób z progresją CLL istotny jest również moment, w jakim doszło do nawrotu choroby. W zależności od niego nawrót CLL określa się jako szybki (wczesny) lub późny. Polskie i zagraniczne organizacje zajmujące się tematyką CLL definiują szybki nawrót jako progresję CLL występującą do 24 miesięcy (PTHIT PALG 2016) lub do 24–36 miesięcy (ESMO 2015) po zastosowaniu chemioimmunoterapii. [5, 8]

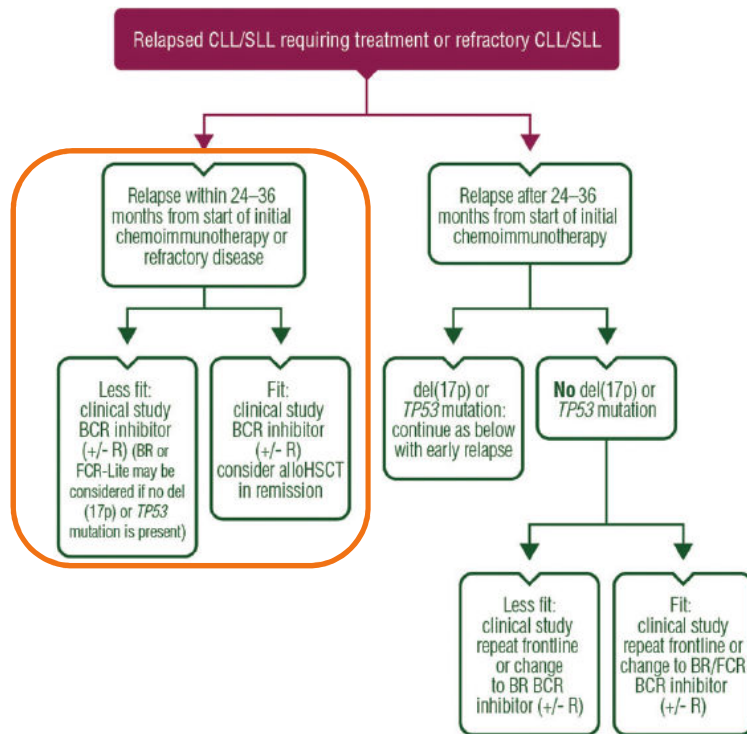
Wskazana powyżej populacja docelowa dla ibrutinibu jest odpowiedzią na potrzeby populacji wskazywanej w polskich i europejskich wytycznych praktyki klinicznej jako populacja wysokiego ryzyka, wymagająca odmiennego podejścia niż pozostali pacjenci (Rysunek 1, Rysunek 2). Co więcej, zarówno populacja docelowa, jak i populacja pacjentów, w której aktualnie ibrutinib jest już refundowany, to pacjenci określani jako populacje „*ultra high-risk*”. Grupa „*ultra high-risk*” definiowana jest jako pacjenci, u których występuje przynajmniej jeden z czynników:

- delecja 17p i/lub mutacja *TP53*,
- szybki nawrót choroby (następujący w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (np. po schematach FCR, FR, PCR, BEND + RTX)),
- oporność na leczenie analogami puryn (oporność na schematy z fludarabiną). [9]

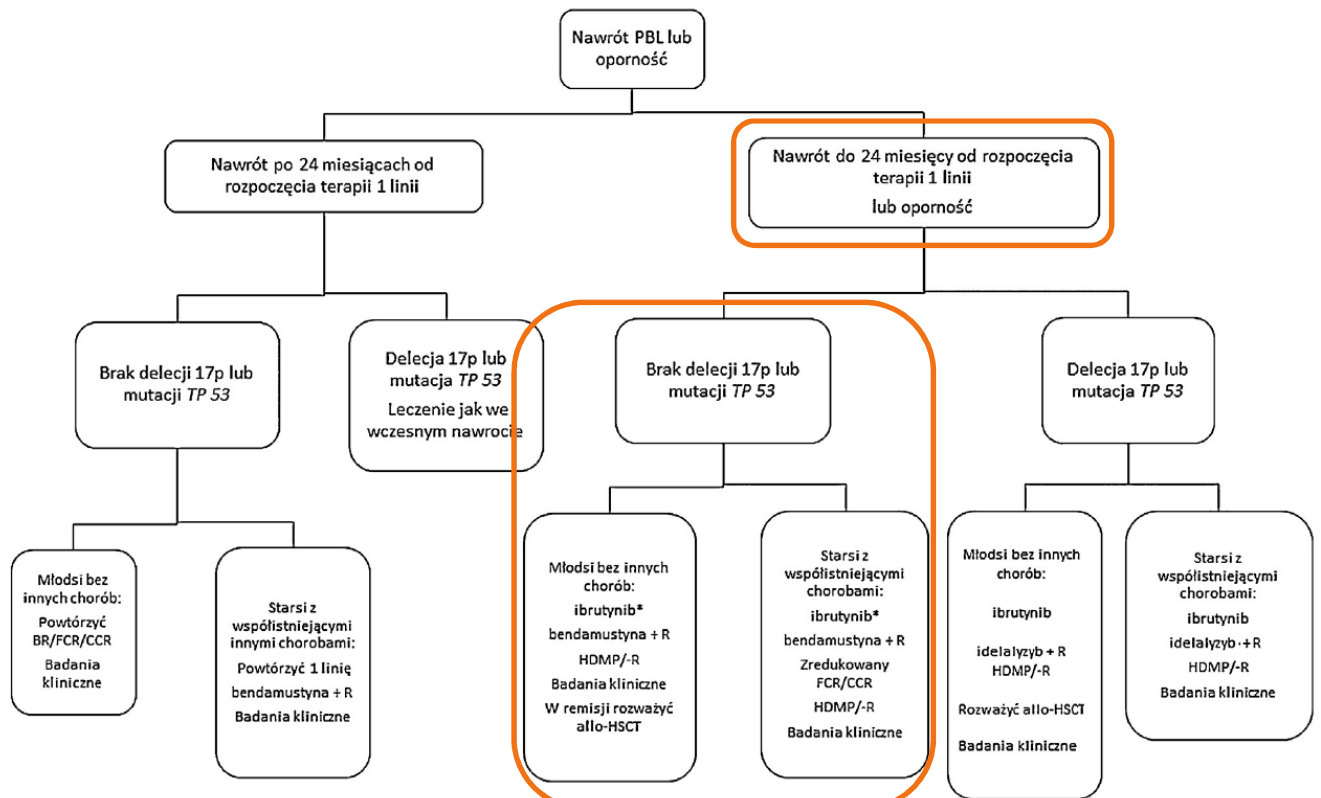
Grupę „*ultra high-risk*” wyróżnia niekorzystne rokowanie. Mediany przeżycia pacjentów, charakteryzujących się szybkim nawrotem lub opornością na analogi puryn wynoszą mniej niż 2 lata. [9]

¹ Zgodnie z wytycznymi IWCLL 2018, odpowiedzi, które uznaje się za klinicznie korzystne obejmują uzyskanie całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie (PR). Uzyskanie stabilnej choroby, brak odpowiedzi, progresja choroby lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny uznaje się za niepowodzenie leczenia.

Rysunek 1.
Wytuczne leczenia CLL ESMO 2015 w podziale dla chorych z opornością i z szybkim lub późnym nawrotem CLL [5, 10]



Rysunek 2.
Wytuczne leczenia CLL PTHiT PALG 2016 w podziale dla chorych z opornością i z szybkim lub późnym nawrotem CLL [8]



*obecnie brak powszechnej dostępności w Polsce

2.3. Epidemiologia

Świat

Zgodnie z danymi GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, *International Agency for Research on Cancer, IARC*), w 2012 roku na świecie odnotowano ogółem 351 965 zachorowań na białaczki (Tabela 1). Najwyższy standaryzowany wskaźnik zapadalności na białaczki ogółem obserwuje się w rozwiniętych regionach świata (Europa, Ameryka), a rzadziej w mniej rozwiniętych (Afryka), w których natomiast odnotowuje się najwyższy standaryzowany wskaźnik śmiertelności (Rysunek 3, Rysunek 4). [11, 12]

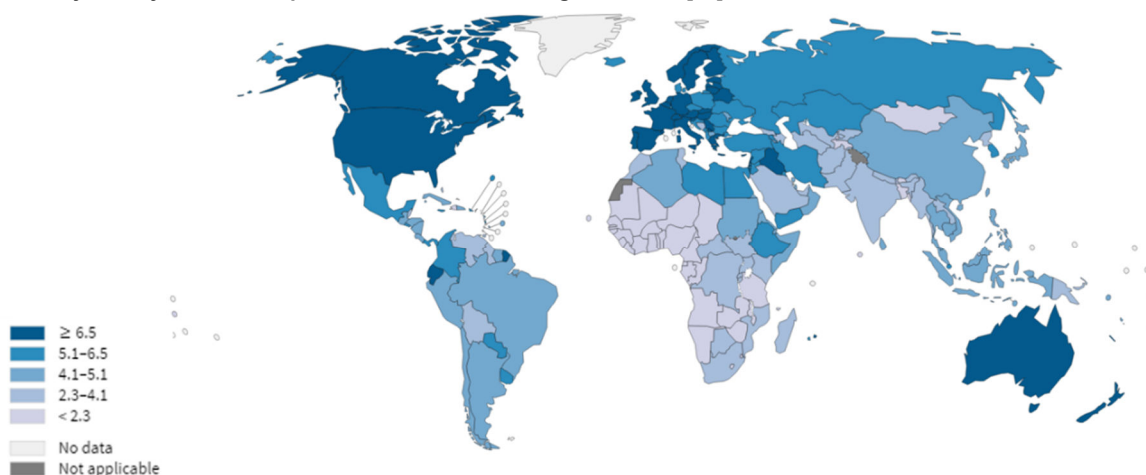
CLL stanowi około 25% wszystkich białaczek i około 70% białaczek limfocytowych. [13] Mediana wieku rozpoznawania CLL wynosi około 70 lat w USA, Europie oraz Australii (25% pacjentów poniżej 65 r.ż. oraz około 6% poniżej 50 r.ż.). [14]

Tabela 1.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu białaczek na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN) [11]

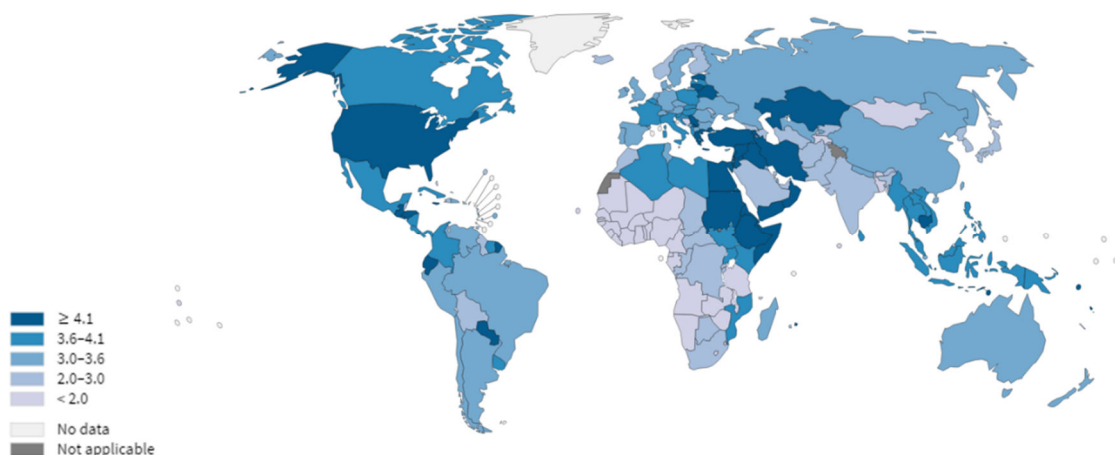
Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Białaczki ogółem	CLL*	Białaczki ogółem	CLL*
Kobiety	151 289	37 822	114 150	28 538
Mężczyźni	200 676	50 169	151 321	37 830
Ogółem	351 965	87 991	265 471	66 368

*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że CLL stanowi 25% wszystkich białaczek (KRN). [13]

Rysunek 3.
Standaryzowany wskaźnik zapadalności dla białaczek ogółem, 2012 [12]



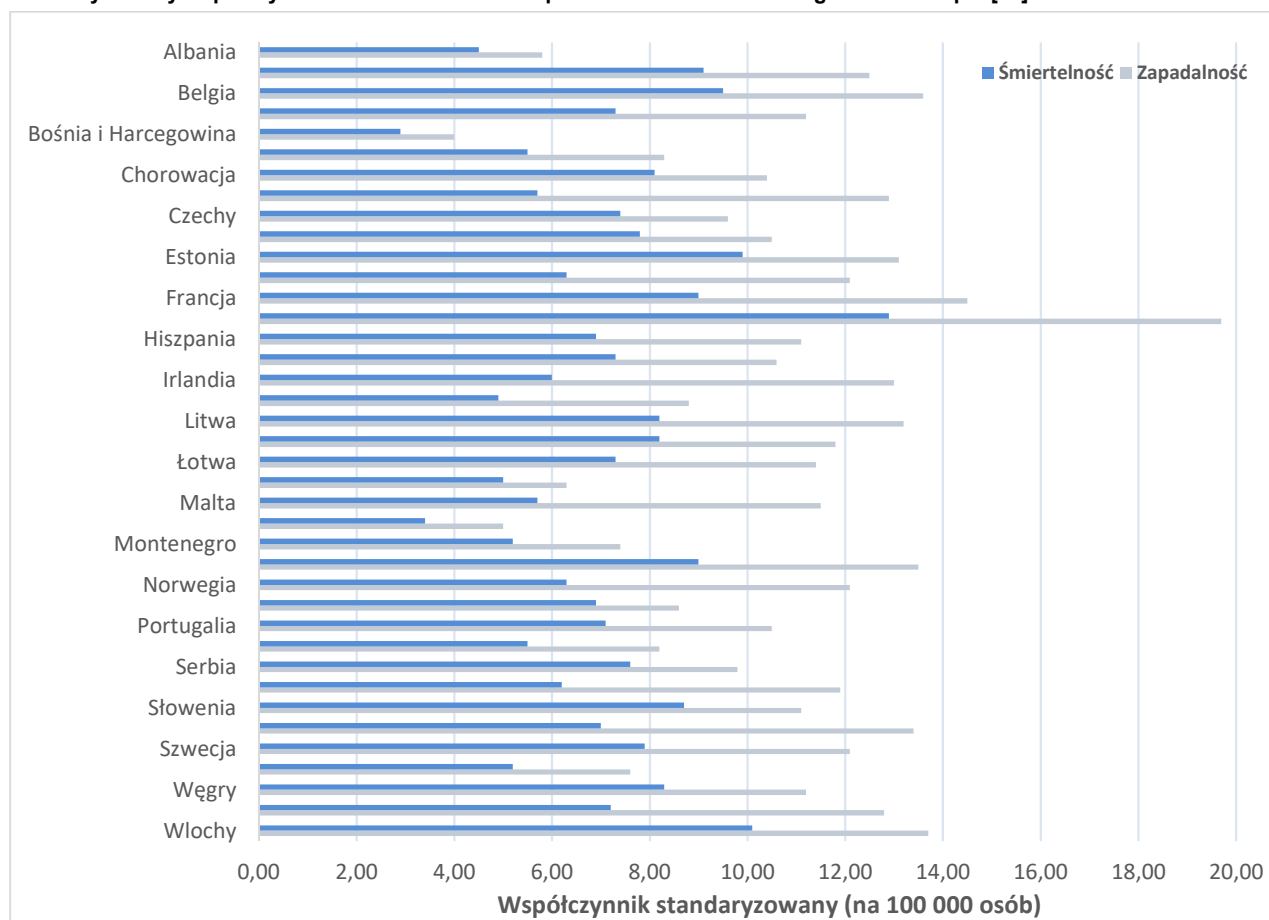
Rysunek 4.
Standaryzowany wskaźnik śmiertelności dla białaczek ogółem, 2012 [12]



Europa

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w Unii Europejskiej (UE, dane z 28 krajów członkowskich), w 2012 roku odnotowano ponad 62 tys. przypadków zachorowań na białaczki ogółem i ponad 41 tys. zgonów z powodu tego nowotworu. Do krajów europejskich o wysokim wskaźniku zachorowań i zgonów na białaczkę należą m.in. Grecja, Niemcy, Włochy, Francja, a także Wielka Brytania (Wykres 1). [11]

Wykres 1.
Standaryzowany współczynnik śmiertelności oraz zapadalności dla białaczek ogółem w Europie [11]



Polska

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2015 roku zachorowania na białaczkę limfocytową (ICD-10: C91) stanowiły odpowiednio 1,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn oraz 1,2% u kobiet. Białaczka limfocytowa odpowiada za 1,5% zgonów z powodu nowotworów u mężczyzn i 1,3% u kobiet. [15]

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na białaczki limfocytowe wynosi 4,1 na 100 tysięcy osób rocznie, w tym 5,26 na 100 tys. u mężczyzn oraz 3,32 na 100 tys. u kobiet. [15]

W 2015 roku, zgodnie z danymi KRN, odnotowano w Polsce 1066 zachorowań na białaczkę limfocytową u mężczyzn i 817 u kobiet. W tym samym roku odnotowano 746 zgonów z powodu białaczki limfocytowej u mężczyzn oraz 558 zgonów na ten nowotwór złośliwy u kobiet (Tabela 2). [15] Do grupy C91 zalicza się ostrą białaczkę limfoblastyczną, przewlekłą białaczkę limfocytową typu B-komórkowego (CLL), białaczkę prolimfocytarną typu B-komórkowego, białaczkę włochatokomórkową, białaczkę dorosłych typu T-komórkowego, białaczkę prolimfocytarną typu T-komórkowego, białaczkę z komórek Burkitta, inne oraz bliżej nieokreślone białaczki limfocytowe. [15] Najczęstszą postacią białaczki limfocytowej jest CLL, która obejmuje około 70% wszystkich przypadków białaczek limfocytowych. [13] Mediana wieku rozpoznawania CLL wynosi w Polsce około 72 lata. [16]

Tabela 2.
Zachorowalność oraz liczba zgonów z powodu CLL (ICD-10: C91.1) w Polsce w 2015 roku (KRN) [15]

Płeć	Zachorowalność			Zgony		
	Standaryzowany współczynnik*	Białaczki limfocytowe	CLL**	Standaryzowany współczynnik*	Białaczki limfocytowe	CLL**
Kobiety	3,32	817	572	1,64	558	391
Mężczyźni	5,26	1 066	746	3,41	721	504
Ogółem	4,10	1 883	1 318	2,35	1 279	895

*Na 100 tys. osób.

**Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że CLL stanowi 70% wszystkich białaczek limfocytowych (KRN). [13]

Odnaleziono także dane dotyczące chorobowości, czyli liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) udostępnione w dwóch analizach weryfikacyjnych, tj. w analizie weryfikacyjnej dla ibrutynibu opublikowanej w kwietniu 2016 roku przez AOTMiT oraz w analizie weryfikacyjnej dla idelalazybu opublikowanej w sierpniu 2017 roku przez AOTMiT, dostarczone przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w 2015 roku w Polsce wynosiła 16 704 (Tabela 3). [17, 18]

Tabela 3.
Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące [17, 18]

Populacja	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące	12 656	13 581	15 742	16 704
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia)	3 251	3 258	3 382	3 342

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

2.4. Etiologia i patogeneza

W występowaniu CLL dużą rolę odgrywają predyspozycje genetyczne, pozostałe mechanizmy warunkujące wystąpienie choroby są wciąż nieznane. Osoby spokrewnione z chorymi wykazują 7-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na CLL oraz 2,5-krotny wzrost zachorowania na inne nowotwory układu chłonnego, w szczególności na białaczkę włochatokomórkową i chłoniaki limfoplazmocytowe. [16]

Ze względu na heterogenność części zmiennej łańcuchów ciężkich (IGHV; *immunoglobulin heavy chain variable region*) oraz drugorzędowe zmiany genetyczne wyróżnić można dwa podtypy CLL (charakteryzujące się innym przebiegiem klinicznym):

- CLL oraz współwystępująca hipermutacja genów IGHV (występuje u ponad połowy chorych, ma zwykle łagodny przebieg kliniczny i nie wymaga leczenia przez wiele lat);

- CLL bez hipermutacji genów IGHV (często już w chwili rozpoznania cechuje się wyższym stopniem zaawansowania, gorszą odpowiedzią na leczenie, bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym oraz częściej u tych chorych występują niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne). [16]

2.5. Przebieg choroby i rokowanie

CLL jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu klinicznym. W początkowym okresie choroba jest bezobjawowa, a rozpoznanie często stawiane jest przypadkowo, na podstawie rutynowo wykonanej morfologii krwi. Do objawów CLL zaliczyć można:

- utratę masy ciała >10% w ciągu pół roku,
- osłabienie,
- poty nocne,
- podwyższoną temperaturę ciała utrzymującą się ponad 2 tygodnie niezwiązaną z zakażeniem,
- powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (znacznie rzadziej śledziony i/lub wątroby),
- cytoopenie – niedokrwistość / małopłytkowość. [19]

W wyniku rozwoju CLL może wystąpić również zajęcie tkanki chłonnej pierścienia Waldeyera (rzadziej innych narządów). Zaburzenia układu odpornościowego związane z czynnościową niewydolnością limfocytów pod względem produkcji przeciwciał są cechą charakterystyczną CLL. Mogą one prowadzić do pojawienia się u części pacjentów niedokrwistości hemolitycznej czy małopłytkowości immunologicznej. [19]

W części przypadków choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 lat lub po fazie łagodnego przebiegu kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5–10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia do 10–20 lat, występuje jedynie u około 1/3 chorych, a zgony zwykle są związane z progresją CLL lub z zakażeniem. Przebieg choroby można przewidywać na podstawie klasyfikacji Rai lub klasyfikacji Binet (Rozdz. 0, Tabela 8). [20]

Wystąpienie zespołu Richtera (ok. 10% chorych), czyli transformacji CLL do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL; *diffuse large B-cell lymphoma*) pogarsza rokowania chorego. Jest to postać chłoniaka agresywnego o dużym stopniu złośliwości, pierwotnie opornego na leczenie. Rzadko transformacja przyjmuje obraz chłoniaka z komórek płaszcza lub chłoniaka Hodgkina. [21]

Zgodnie z szacunkami europejskiego badania EURO CARE-5, oceniającego odsetki przeżycia pacjentów ze zdiagnozowanymi w latach 2000–2007 nowotworami układu limfatycznego i szpiku, 5-letnie przeżycie pacjentów z CLL wynosi w Polsce 53%. Dla porównania w tym samym badaniu 5-letnie przeżycie pacjentów z CLL w całej Europie zostało oszacowane na 70%. [22]

Na przestrzeni ostatnich lat zidentyfikowanych zostało wiele czynników powiązanych z gorszym rokowaniem pacjentów. Na tej podstawie wyróżniono m.in. CLL wysokiego ryzyka. CLL wysokiego ryzyka zostaje rozpoznana u pacjentów, u których występuje:

- del(17p) i/lub m*TP53*,
- szybki nawrót choroby (<24 miesięcy) po leczeniu immunochemioterapią,
- oporność na leczenie analogami puryn. [23]

Grupa pacjentów z CLL wysokiego ryzyka odznacza się niezwykle trudną do osiągnięcia trwałą remisją choroby. [23] Pacjentów tych wyróżnia także niekorzystne rokowanie. Mediany przeżycia pacjentów, charakteryzujących się szybkim nawrotem po immunochemioterapii lub opornością na analogi puryn wynoszą mniej niż 24 miesiące. [9]

Na dynamikę białaczki wpływają wartości bezwzględnej limfocytozy we krwi obwodowej >30 x 10⁹/l oraz czas podwojenia limfocytozy. Oba te parametry korelują z przeżyciem całkowitym i czasem wolnym od progresji. Innymi klinicznymi wskaźnikami prognostycznymi są wiek i płeć (starszy wiek i płeć męska – pogarszają rokowanie), typ nacieczenia szpiku (guzkowy czy rozlany), leukocytoza, czas podwojenia liczby limfocytów, markery surowicze (w tym LDH). [20]

U chorych na CLL, niezwykle istotnymi czynnikami prognostycznymi wpływającymi na rokowanie są także czynniki cytogenetyczne i molekularne, jak np. wyżej wymieniona del(17p) i/lub mutacja *TP53*. [23] Czynniki cytogenetyczne i molekularne i rodzaj ich wpływu na rokowanie w CLL zostały przedstawione poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Markery prognostyczne CLL [24–27]

Markery prognostyczne	Charakterystyka	Wnioski	Wpływ na CLL	
Zaburzenia cytogenetyczne i mutacje genowe				
Trisomia chromosomu 12	• Istnieje związek pomiędzy występowaniem trisomii chromosomu 12 a mutacją w genach NOTCH1 (NOTCH1; neurogenic locus notch homolog protein 1) oraz FBXW7 (FBXW7; F-box/WD repeat-containing protein 7)	• Szybsza progresja choroby	• Niekorzystny	
Delecja ramienia krótkiego chromosomu 17	• U chorych z del(17p) zaobserwowano skłonności do występowania małopłytkowości oraz niskiego stężenia hemoglobiny • Chorzy z del(17p) tracą gen supresorowy <i>TP53</i> i w konsekwencji stają się oporni na leczenie chemioterapeutykami, których mechanizm działania zależny jest od białka p53. Do środków takich zaliczamy między innymi powszechnie stosowane w terapii CLL analogi puryn.	• Szybsza progresja choroby, skrócenie czasu całkowitego przeżycia	• Niekorzystny	
Delecje ramion długich	chromosomu 6	• Związana z obecnością podwyższonej ekspresji CD38 oraz nietypową morfologią komórek nowotworowych	• Gorsze rokowanie	• Niekorzystny
	chromosomu 11	• Niskie stężenie hemoglobiny oraz małopłytkowość. Dochodzi także do zaawansowanej limfadenopatii, w tym do zajęcia węzłów śródpiersia i jamy brzusznej	• Gorsze rokowanie	• Niekorzystny
	chromosomu 13	• Delecja w tym fragmencie genomu powoduje utratę segmentu kodującego mikroRNA: miR-15a oraz miR-16-1	• Lepsze rokowanie	• Korzystny
Mutacje w genie kodującym białko p53	• Mutacje w <i>TP53</i> mogą występować z lub bez del(17p), jednak u większości chorych mutacjom <i>TP53</i> towarzyszą delecje fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17	• Gorsze rokowanie, krótszy czas przeżycia gorsza odpowiedź na leczenie	• Niekorzystny	
Markery surowicze				
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej	• Obserwowane u chorych z niekorzystnymi anomaliami cytogenetycznymi oraz wysoką ekspresją CD38 i ZAP-70	• Skrócenie całkowitego czasu przeżycia pacjenta	• Niekorzystny	
Aktywność kinazy tymidynowej	• Koreluje ze stopniem namnażania komórek białaczkowych i szybką progresją choroby. Zaobserwowano zależność pomiędzy wysoką aktywnością tego enzymu, a stanem mutacji w genach IGHV oraz ekspresją ZAP-70 i CD38	• Szybsza progresja choroby	• Niekorzystny	
Poziom b-2-mikroglobuliny	• Poziom b-2-mikroglobuliny powinien być rozpatrywany razem ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego	• Związany z klinicznym zaawansowaniem CCL i stopniem nacieczenia szpiku kostnego przez komórki nowotworowe	• Niekorzystny	

Markery prognostyczne	Charakterystyka	Wnioski	Wpływ na CLL
Antygen błonowy CD38			
Antygen błonowy CD38	<ul style="list-style-type: none"> Koreluje z innymi czynnikami prognostycznymi takimi jak wiek chorego, zaawansowanie kliniczne choroby, rozlany typ nacieczenia szpiku kostnego, szybkie podwojenie limfocytozy oraz wysoka aktywność markerów surowiczych 	<ul style="list-style-type: none"> Skrócenie całkowitego czasu przeżycia, gorsza odpowiedź na leczenie farmakologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> Niekorzystny
Ekspresja cytoplazmatycznej kinazy tyrozynowej ZAP-70			
ZAP-dodatnia	<ul style="list-style-type: none"> Kinaza wpływa na regulację transportu jądrowo-cytoplazmatycznego, a jej ekspresja (ZAP-dodania) wiąże się ze wzrostem aktywności sygnalizacyjnej zachodzącej przez receptor komórek B. Ekspresja ZAP-70 może zmieniać się w trakcie trwania choroby 	<ul style="list-style-type: none"> Gorsze rokowanie 	<ul style="list-style-type: none"> Niekorzystny
IGHV			
Typ niezmutowany	<ul style="list-style-type: none"> U chorych z niezmutowaną postacią genu częściej wykrywane są niekorzystne anomalie cytogenetyczne 	<ul style="list-style-type: none"> Gorsze rokowanie, agresywny przebieg choroby 	<ul style="list-style-type: none"> Niekorzystny

2.6. Rozpoznanie

2.6.1. Diagnostyka

W około 20% przypadków CLL rozpoznaje się przypadkowo, poprzez ocenę obrazu morfologicznego krwi chorego, który cechuje się wzrostem liczby limfocytów. Badanie fizykalne pozwala na wykrycie powiększenia węzłów chłonnych: szyjnych, karkowych, pachowych, pachwinowych. Zauważyć należy jednak, że węzły chłonne rosną powoli i nie są bolesne. Dolegliwości bólowe zlokalizowane na brzuchu mogą być powodowane przez powiększoną śledzionę lub wątrobę. Część chorych odczuwa osłabienie. Rzadko na skórze pojawiają się wybroczyny (drobne wynacznienia), które nie znikają po uciśnięciu. Chorzy z CLL często mają zakażenia różnego typu: bakteryjne, grzybicze, pierwotniakowe, również poważne – zagrażające życiu chorego. [13]

Zgodnie z kryteriami IWCLL 2018 istotne jest, aby właściwie odróżnić CLL od innych chorób limfoproliferacyjnych (m.in. białaczki włochatokomórkowej, chłoniaka z komórek płaszczą, śledzionowego chłoniaka ze strefy brzeżnej, chłoniaka grudkowego). W tym celu niezbędne jest przeprowadzenie morfologii krwi obwodowej i immunofenotypizacji limfocytów B. Dodatkowymi elementami diagnostyki CLL powinny być badania cytogenetyczne i inne badania laboratoryjne (np. określenie poziomu ekspresji markerów na powierzchni limfocytów). [7]

Kluczową rolę w diagnostyce CLL odgrywa morfologia krwi obwodowej. CLL rozpoznaje się w przypadku wyniku wskazującego na limfocytozę B-komórkową o wartości $>5 \times 10^9/l$ która utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące. Klonalność limfocytów B wymaga potwierdzenia w cytometrii przepływowej. Wśród dodatkowych badań przy diagnostyce CLL wymienia się przede wszystkim wykonanie testu metodą FISH w kierunku rozpoznania aberracji chromosomowych (np. $del(17p)$) i analizę molekularną w kierunku określenia statusu genu IGHV. Innymi dodatkowymi testami są badania laboratoryjne określające poziom ekspresji markerów immunofenotypowych (ZAP-70 i CD38) czy też markerów CD30, kinazy tymidynowej i $\beta 2$ -mikroglobuliny. [7]

Biopsja aspiracyjna szpiku nie jest elementem wymaganym przy diagnostyce CLL. Niemniej jednak jest to metoda pozwalająca na ocenę ewentualnego związku występującej cytopenii z białaczkową infiltracją szpiku, co ma ważne znaczenie w przypadku stosowania leków cytotoksycznych. [7]

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej różnicują strategie terapeutyczne nie tylko w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie ale także w zależności od obecności zmian genetycznych, w związku z czym diagnostyka w kierunku wykrycia tych zmian powinna być przeprowadzana przed rozpoczęciem terapii. Metoda FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) umożliwia m.in. ocenę liczby kopii określonych genów i status genów istotnych rokowniczo. W CLL wykorzystywana jest przede wszystkim do wykrycia delekcji $del(11q)$ i $17p.TP53$. Do wykrycia mutacji $TP53$ stosuje się metodę sekwencjonowania bezpośredniego lub NGS (*next generation sequencing*). Obecność wymienionych zmian genetycznych ma istotne znaczenie rokownicze. [5, 8, 19, 28, 29]

2.6.2. Ocena stopnia zaawansowania

Podstawą ustalenia stopnia zaawansowania choroby jest dokonanie oceny fizycznej węzłów chłonnych, śledziony i wątroby, a także stopnia niedokrwistości i małopłytkowości. RTG klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej służą do oceny węzłów chłonnych niedostępnych w badaniu palpacyjnym. Inne badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa, PET, rezonans magnetyczny nie należą do zalecanych badań w procesie diagnostycznym CLL. [30]

Stopień zaawansowania klinicznego choroby określa się przy wykorzystaniu następujących: klasyfikacja Rai, zmodyfikowana klasyfikacja Rai lub klasyfikacja Binet. Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie czynników rokowniczych oraz odpowiadający im stopień zaawansowania CLL (Tabela 8).

Tabela 8.
Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg klasyfikacji Rai i Binet [20, 21]

Czynnik rokowniczy	Stopień zaawansowania	Mediana przeżycia (lata)
Klasyfikacja Rai		
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l	• 0	• 12,5
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i limfadenopatia	• I	• 8,4
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i spleno- i/lub hepatomegalia	• II	• 6
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i hemoglobina < 11g/dl*	• III	• 1,5
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i małopłytkowość < 100 G/l*	• IV	• -
Klasyfikacja Binet		
Zajęcie do 2 obszarów tkanki chłonnej**	• A	• >10
Zajęcie więcej niż 2 obszarów tkanki chłonnej**	• B	• 5
Hemoglobina < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 G/l*	• C	• 2
Zmodyfikowana klasyfikacja Rai		
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l	• Niskie ryzyko	• -
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia	• Pośrednie ryzyko	• -
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i hemoglobina < 11 g/dl, i/lub małopłytkowość (< 100 g/l)*	• Wysokie ryzyko	• -

* z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym i/lub zależnych od innych przyczyn, niezwiązanych z przewlekłą białaczką limfocytową;

** jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę

2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.7.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych stosuje się punkty końcowe związane z czasem tj.:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite pacjenta; czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby; czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta,

- TTP (*time to progression*) – czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby,
- TTR (*time to response*) – czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- DOR (*duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby. [31]

Ponadto stosuje się punkty końcowe związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie:

- CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR),
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby,
- SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby. [32]

W tabeli poniżej (Tabela 9) zestawiono kryteria oceny odpowiedzi na leczenie opublikowane w 2008 oraz zaktualizowane w 2018 opracowane przez IWCLL (*International Workshop Group on CLL*). Pomiędzy opublikowaniem kryteriów z 2008 roku i kryteriów z 2018 roku, w 2012 roku pojawiła się aktualizacja obejmująca doprecyzowanie kwestii występowania limfocytozy w przebiegu CLL. W ramach tej aktualizacji wyjaśniono, iż pojawienie się limfocytozy nie jest kryterium świadczącym o progresji lub niepowodzeniu leczenia. [3, 7, 33]

Oceniane w ramach badań klinicznych leki onkologiczne zazwyczaj poza swoim skutecznym działaniem przeciwnowotworowym mogą również wywoływać zdarzenia niepożądane. W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej;
- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta. [34]

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 4.0 została opracowana w 2010 roku. Kryteria pozwalają odpowiednio sklasyfikować zdarzenia niepożądane wg prawidłowych, ujednoliconych dla nich nazw. [35]

Tabela 9.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CLL

Punkt końcowy	IWCLL 2018 [7]	IWCLL 2008 [36]
Całkowita odpowiedź (CR)	<p>Obecność wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna liczba limfocytów <4000/microL ($4 \times 10^9/L$) • Brak węzłów chłonnych o średnicy >1,5 cm • Brak typowych objawów limfadenopatii; • Brak typowych objawów choroby (CLL), • Normalna wielkość wątroby, wielkość śledziony <13 cm, • Poziom neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$ • Poziom płytek krwi $>100 \times 10^9/L$ • Poziom hemoglobiny >11 g/dL (bez transfuzji i erytropoetyny), • Szpik kostny wolny od klonalnych komórek CLL potwierdzone w cytometrii przepływowej 	<p>Obecność wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna liczba limfocytów <4000/microL ($4 \times 10^9/L$) • Brak węzłów chłonnych o średnicy >1,5 cm • Brak typowych objawów CLL • Odbudowa szpiku kostnego wyrażona poprzez ANC >100 000/microL (100×10^9) • Poziom hemoglobiny >11 g/dl (110g/l) • Szpik kostny wolny od klonalnych komórek CLL potwierdzone w cytometrii przepływowej
Całkowita odpowiedź z niekompletną regeneracją szpiku kostnego CRi	<p>Wszystkie kryteria spełnione dla CR, za wyjątkiem obecności neutropenii, niedokrwistości lub małopłytkowości niezwiązanej z CLL (prawdopodobnie związane z toksycznością leków).</p>	<p>Wszystkie kryteria spełnione dla CR, za wyjątkiem obecności neutropenii, niedokrwistości lub małopłytkowości niezwiązanej z CLL (prawdopodobnie związane z toksycznością leków).</p>
Częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie (nPR)	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność grudek szpiku kostnego u pacjentów z CR lub PR (oceniane metodą immunohistochemii). 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność grudek szpiku kostnego u pacjentów z CR lub PR (oceniane metodą immunohistochemii).
Częściowa odpowiedź (PR)	<p>Spełnienie przynajmniej jednego poniższego kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ redukcja poziomu limfocytów w krwi obwodowej (w stosunku do wartości przed leczeniem) • $\geq 50\%$ redukcja limfadenopatii (jeśli dotyczy) • $\geq 50\%$ redukcja wielkości wątroby i/lub śledziony (jeśli dotyczy), • jakikolwiek objaw CLL, Jedno lub więcej kryteriów z poniższych: • Poziom neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$ lub poprawa o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia • Poziom płytek krwi $> 100 \times 10^9/L$ lub 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia • Poziom hemoglobiny >11 g/dL lub 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia 	<p>Spełnienie przynajmniej jednego poniższego kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ redukcja poziomu limfocytów w krwi obwodowej (w stosunku do wartości przed leczeniem) • $\geq 50\%$ redukcja limfadenopatii (jeśli dotyczy) • $\geq 50\%$ redukcja wielkości wątroby i/lub śledziony (jeśli dotyczy) • Jedno lub więcej kryteriów z poniższych: • Poziom neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$ lub poprawa o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia • Poziom płytek krwi $> 100 \times 10^9/L$ lub 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia • Poziom hemoglobiny >11 g/dL lub 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia
Stabilna choroba (SD)	<p>Brak kwalifikacji do CR, PR lub progresji. SD jest równoznaczne z brakiem odpowiedzi na leczenie</p>	<p>Brak kwalifikacji do CR, PR lub progresji. SD jest równoznaczne z brakiem odpowiedzi na leczenie</p>
Progresja choroby (PD)	<p>Jedno lub więcej kryteriów z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pojawienie się powiększenia węzłów chłonnych (>1,5 cm), splenomegalii lub hepatomegalii • $\geq 50\%$ wzrost wielkości węzłów, śledziony, wątroby • $\geq 50\%$ wzrost bezwzględnej wartości limfocytów $\geq 5 \times 10^9/L$ lub więcej • Transformacja Richtera potwierdzona biopsją węzłów chłonnych • Rozwój neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości lub objawów ogólnych charakterystycznych dla CLL 	<p>Jedno lub więcej kryteriów z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pojawienie się powiększenia węzłów chłonnych (>1,5 cm), splenomegalii lub hepatomegalii • $\geq 50\%$ wzrost wielkości węzłów, śledziony, wątroby • $\geq 50\%$ wzrost bezwzględnej wartości limfocytów $\geq 5 \times 10^9/L$ lub więcej* • Transformacja Richtera potwierdzona biopsją węzłów chłonnych • Rozwój neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości lub objawów ogólnych charakterystycznych dla CLL

IWCLL – International Workshop Group on CLL

*W 2012 roku wprowadzono doprecyzowanie, iż pojawienie się limfocytozy nie jest kryterium decydującym o progresji choroby lub niepowodzeniu leczenia.

2.7.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym, na który powinna być ukierunkowana terapia przeciwnowotworowa. Zaletami OS jest prostota pomiaru, istotne znaczenie dla chorego oraz łatwość w interpretacji wyników. Wadą OS jest natomiast wpływ jaki mają na niego stosowane kolejne linie leczenia oraz inne czynniki pośrednio związane z chorobą. W celu uzyskania wiarygodnych wyników wyrażonych za pomocą OS istotny jest także odpowiedni okres obserwacji, który może wynosić nawet 5 do 10 lat, a także stosunkowo duża liczebność próby. Z tego względu w niektórych sytuacjach stosuje się zastępcze punkty końcowe (surogaty), które byłyby silnie związane z pierwotnym punktem końcowym oraz byłyby uzyskiwane wcześniej.

Ze względu na wymienione wyżej znaczenie zależności między pierwszorzędowym punktem końcowym a jego surogatem poszukiwano opracowań oceniających związek pomiędzy OS i innymi punktami końcowymi (PFS, ORR) w populacji pacjentów z CLL. Zidentyfikowano jedną publikację zawierającą analizę zastępczych punktów końcowych w terapii CLL – Beauchemin 2015. [37] W przeglądzie systematycznym Beauchemin 2015 przedstawiono wyniki metaanalizy 23 badań randomizowanych dotyczących leczenia CLL, na podstawie których wykazano silną korelację między medianą PFS lub TTP a medianą OS (korelacja rang Spearmana = 0,813; $p \leq 0.001$). Analiza warstwowa pozwala stwierdzić, że istotną statystycznie korelację między PFS lub TTP a OS obserwowano dla II oraz kolejnych linii leczenia (dla I linii brak istotności). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy korelacji. [37]

Tabela 10.
Wyniki analizy korelacji względem charakterystyki badań włączonych do przeglądu [37]

Zmienna	Obserwacje (n)	Korelacja rang Spearmana	Wartość p
Mediana wieku			
≤65 lat	20	0,753	≤0,001
>65 lat	7	0,964	≤0,001
Mediana follow-up			
≤30 msc.	9	0,917	≤0,001
>30	9	0,619	NS
Linia leczenia			
I linia	10	0,388	NS
II linia oraz kolejne	17	0,589	0,013
≥50% populacji posiadającej:			
Niezmutowany igHV	7	0,857	0,014
ECOG PS:			
0	5	-0,667	NS
1	6	0,771	NS
0-1	4	0,800	NS
Klasyfikacja Binet:			
B	6	0,543	NS
C	3	1,000	NS
Klasyfikacja Rai:			
IV	5	0,900	0,037
I-II	7	0,536	NS
III-IV	5	-0,100	NS

2.8. Metody leczenia

Terapia CLL powinna zostać rozpoczęta jedynie u osób spełniających odpowiednie kryteria określone przez IWCLL (International Workshop Group on CLL; Rysunek 5).

Rysunek 5.

Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej według International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) [źródło grafiki: Wytyczne PTOK 2013 [29]]

Postępująca niewydolność szpiku objawiająca się pojawieniem lub nasileniem niedokrwistości i/lub małopłytkowości
Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępująca, lub objawowa splenomegalia
Masywna (największy wymiar > 10 cm) lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia
Postępująca limfocytoza definiowana jako wzrost powyżej 50% w ciągu 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy, który występując jako wyłączna nieprawidłowość przy wyjściowej wartości limfocytozy < $30 \times 10^9/l$, nie powinien być traktowany jako kryterium rozpoczęcia leczenia
Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub małopłytkowość oporne na kortykosteroidoterapię i inne standardowe leczenie
Objawy ogólne (przynajmniej jeden z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> — gorączka (> 38°C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie bez obecności infekcji — poty nocne utrzymujące się przez ≥ 1 miesiąc bez obecności infekcji — chudnięcie, tj. utrata co $\geq 10\%$ masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy — upośledzenie stanu ogólnego w stopniu > 1 wg kryteriów <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG)

Do standardowych terapii stosowanych u osób chorych na CLL zaliczyć można: leki alkilujące, analogi puryn, bendamustynę i immunochemioterapię (schematy FCR/CCR, bendamustyna i rytuksymab, chlorambucyl w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20). [8]

W ostatnim czasie do terapii CLL wprowadzono nową klasę leków m.in. inhibitory przekazywania sygnału przez receptor BCR (np. ibrutynib, idelalizyb) oraz antagonistów białka BCL-2 (wenetoklaks). Rozwój i różnicowanie komórek B jest złożonym procesem regulowanym w głównej mierze przez sygnały cytokinowe, kontakt z innymi komórkami oraz sygnały receptora B-komórkowego (BCR, B cell receptor) i prekursorowego BCR (pre-BCR). [38] Inhibitory BCR wpływają na zmianę właściwości migracji komórek białaczkowych oraz hamują adhezję do tkanki chłonnej i indukują apoptozę. Następstwem jest transport komórek nowotworowych z węzłów chłonnych do krwi obwodowej i limfocytoza, obserwowana w trakcie leczenia, a u części chorych przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. [39]

Ibrutynib prowadzi do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), która jest ważną częścią sygnałową BCR i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie CLL. BTK odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B, powodując pobudzenie szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji (reakcja ruchowa komórek na chemiczne bodźce) i adhezji (łączenia się) komórek B. U około 3/4

pacjentów z CLL leczonych ibrutinibem stwierdzano po rozpoczęciu terapii odwracalne zwiększenie liczby limfocytów (np. $\geq 50\%$ zwiększenie od wartości początkowych i powyżej całkowitej liczby $5000/\mu\text{l}$), często związane ze zmniejszeniem limfadenopatii. Stwierdzano, że limfocytoza jest działaniem farmakodynamicznym i nie należy rozpatrywać jej jako progresji choroby przy nieobecności innych danych klinicznych. [7, 39]

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad terapii pacjentów z uprzednio leczoną CLL zidentyfikowano i włączono do analizy 11 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii CLL w ≥II linii leczenia, w tym w CLL bez delecji 17p z opornością na leczenie lub z szybkim nawrotem po uprzednim leczeniu (Tabela 1).

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ≥II linii CLL

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) i Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG-CLL)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2016	[8]
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia CLL	2013	[16]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2015 (aktualizacja 2017)	[5, 10]
	Ocena skuteczności stosowania idelalizybu w CLL	2015	[40]
	Ocena skuteczności stosowania brutynibu u wcześniej leczonych pacjentów z CLL oraz wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL ze stwierdzoną delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i>	2017	[41]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności stosowania wenetoklaksu w leczeniu CLL	2017	[42]
	Wstępne zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL (na podstawie tzw. <i>interim statement</i>)	2015	[43]
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia CLL	2017	[44]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2018	[45]
Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CLL	2017	[46]

Sposób postępowania dla ≥II linii leczenia CLL uzależniony jest m.in. od wieku pacjenta, występowania chorób współtowarzyszących, obecności lub braku aberracji cytogenetycznych oraz, co istotne, od czasu wystąpienia nawrotu lub obecności oporności na zastosowane leczenie. [8, 10, 16, 46]

Zastosowanie ibrutynibu w CLL w terapii ≥II linii jest rekomendowane przez praktycznie wszystkie wytyczne (poza PTOK, jednak najprawdopodobniej dlatego, że zostały wydane w 2013 roku tj. przed rejestracją ibrutynibu w UE) – u wszystkich pacjentów z CLL, w tym niezależnie od wieku, chorób współtowarzyszących czy czasu do nawrotu od rozpoczęcia I linii. [5, 8, 10, 41, 43–46]

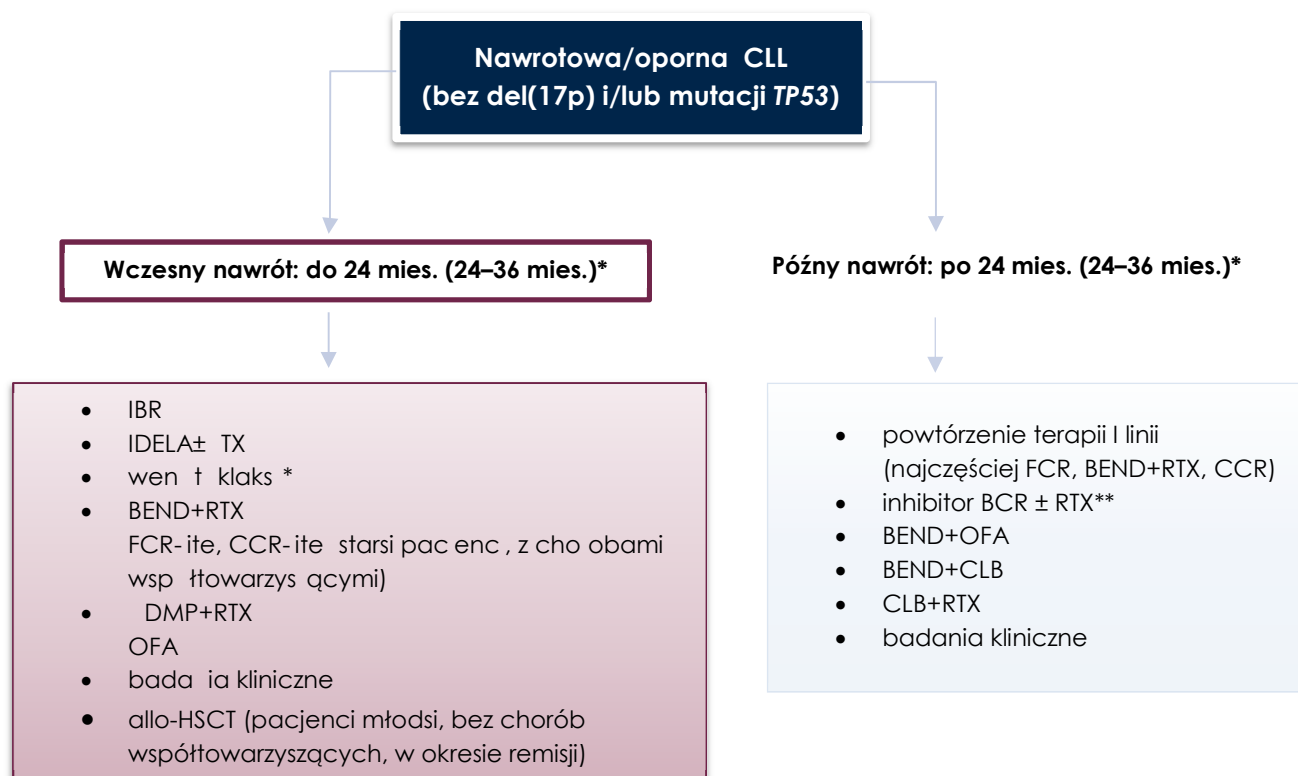
Większość wytycznych dzieli ponadto swoje zalecenia w zależności od wystąpienia oporności lub czasu, po którym pojawia się nawrót choroby:

- W populacji pacjentów z brakiem delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, u których dochodzi do oporności lub szybkiego nawrotu choroby (czas ten definiowany jest jako okres <24–36 miesięcy od rozpoczęcia poprzedniego leczenia) polskie wytyczne wymieniają ibrutinib, schemat BEND + RTX (zwłaszcza jeśli wcześniej stosowano FCR) oraz schemat z wykorzystaniem wysokich dawek glikokortykosteroidów z opcją skojarzenia z RTX. [8]
- Innymi opcjami leczenia pacjentów z szybkim nawrotem wymienianymi przez zagraniczne wytyczne – poza ibrutinibem – są także idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem oraz wenetoklaks. [10, 44, 46] U pacjentów starszych, polskie i europejskie wytyczne wskazują też na możliwość stosowania schematu FCR (wytyczne polskie uwzględniają także CCR), ale w zredukowanych dawkach (*-lite*). [8, 10] Za odpowiednią opcję do zastosowania wśród pacjentów starszych z szybkim nawrotem autorzy polskich zaleceń uznają także ofatumumab. [8]
- U młodszych pacjentów bez chorób współtowarzyszących wytyczne polskie, europejskie i kanadyjskie zalecają przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, jednak z zaznaczeniem, iż opcja ta jest do rozważenia w okresie remisji. [8, 10, 16, 46]

Z kolei amerykańskie wytyczne (NCCN) nie dokonują podziału metod leczenia pacjentów z nawrotową/oporną CLL bez stwierdzonej delecji 17p i/lub mutacji *TP53* ze względu na czas, w którym nastąpił nawrót. Ogólnie w nawrotowej/opornej CLL jako preferowane opcje leczenia NCCN wymienia ibrutinib, idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem oraz wenetoklaks. Innymi wskazywanymi opcjami leczenia są m.in. idelalizyb w monoterapii, schematy FCR, bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (oba schematy zalecane u młodszych pacjentów), FCR-lite lub CRR-lite (u starszych pacjentów), wysokie dawki glikokortykoidów w skojarzeniu z rytuksymabem, ofatumumab, obinutuzumab, lenalidomid w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem. [45]

Według odnalezionych wytycznych pewną opcją leczenia pacjentów z nawrotową/oporną CLL bez del(17p) lub mutacji *TP53* jest też udział pacjentów w badaniach klinicznych. [8, 10, 16, 46]

Schematyczną ścieżkę leczenia pacjentów z nawrotową/oporną CLL bez stwierdzonej delecji 17p i/lub mutacji *TP53* przedstawia Rysunek 6 (opracowanie własne), natomiast szczegółowe zapisy poszczególnych wytycznych dotyczące leczenia omawianej populacji pacjentów prezentuje Tabela 13.

Rysunek 6.**Schemat leczenia pacjentów z nawrotową/oporną CLL bez stwierdzonej delecji 17p i/lub mutacji TP53 (opracowanie własne)**

*Polskie wytyczne (PALG-CLL) definiują wczesny nawrót jako czas remisji występujący do 24 miesięcy. Pozostałe wytyczne definiują wczesny nawrót jako występujący od 24 do 36 miesięcy po wcześniejszym leczeniu.

**Zalecany szczególnie w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem IBR, IDELA ± RTX.

***Inhibitorami BCR są np. IBR i i IDELA (IDELA można stosować w skojarzeniu z RTX).

Tabela 12.**Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej stosowanych w tabeli ze szczegółowymi wytycznymi praktyki klinicznej we wskazaniu >II linia CLL**

Towarzystwo/ organizacja	Poziom dowodów	Stopień zaleceń/Siła rekomendacji
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • kat. I – dowody z co najmniej 1 RCT o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy z dobrze przeprowadzonych nieheterogenicznych RCT, • kat. II – małe RCT lub duże RCT z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub między badaniami wykazano heterogeniczność, • kat. III – prospektywne badania kohortowe; 	<ul style="list-style-type: none"> • A – silne dowody skuteczności przy znacznych korzyściach klinicznych, silnie rekomendowana terapia, • B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale przy ograniczonych korzyściach klinicznych, ogólnie rekomendowana terapia, • C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem lub wadami terapii (np. zdarzenia niepożądane, koszty), fakultatywnie rekomendowana terapia;
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1 – dowody wysokiego szczebla, istnieje jednolita zgoda NCCN wskazująca, że interwencja jest właściwa, • kat. 2A – dowody niższego szczebla, istnieje jednolita zgoda NCCN wskazująca, że interwencja jest właściwa, • kat. 2B – dowody niższego szczebla, istnieje zgoda NCCN wskazująca, że interwencja jest właściwa, 	
BCSH	<ul style="list-style-type: none"> • grade A1 – silna rekomendacja, oparta na dowodach pochodzących z badań randomizowanych • grade B2 – słaba rekomendacja, oparta na umiarkowanych dowodach (konieczne dalsze badania) 	

Tabela 13.
Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu ≥II linia CLL z brakiem delecji 17p i/lub mutacji TP53

Towarzystwo/ organizacja	Terapie zalecane we wskazaniu ≥II linia CLL z brakiem delecji 17p i/lub mutacji TP53	
	Pacjenci młodszy bez chorób współtowarzyszących	Pacjenci starsi z chorobami współtowarzyszącymi
Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT) i Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)	Nawrót do 24 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> • IBR, • BEND + RTX, • HDMP + RTX, • badania kliniczne, • allo-HSCT (do rozważenia w remisji) 	Nawrót do 24 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> • IBR, • BEND + RTX, • HDMP + RTX, • FCR-lite lub CCR-lite, • Ofatumumab, • HDMP + RTX, • badania kliniczne.
	Nawrót po 24 miesiącach: Powtórzenie terapii stosowanej w I linii: <ul style="list-style-type: none"> • BEND + RTX, • FCR, • CCR, • badania kliniczne 	Nawrót po 24 miesiącach: <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie terapii stosowanej w I linii, • BEND + RTX, • badania kliniczne
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)		Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne Wczesny nawrót ^c : ALM + HDMP
	• allo-HSCT	x
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Nawrót w ciągu 24–36 mies. od rozpoczęcia I linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • inh bitor BCR^b, • wenetoklaks^a, • allo-HSCT (do rozważenia w remisji) 	Nawrót w ciągu 24–36 mies. od rozpoczęcia I linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne, • inh bitor BCR^b ± RTX • wenetoklaks^a, • BEND + RTX, • FCR lite
	Nawrót po 24–36 mies. od rozpoczęcia I linii (immuno-CTH): <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie leczenia I linii lub zmiana na BEND + RTX lub na FCR, • inh bitor BCR^b ± RTX 	Nawrót po 24–36 mies. od rozpoczęcia I linii CIT: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne, • powtórzenie I linii lub zmiana na BEND + RTX, • inh bitor BCR^b ± RTX
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • IBR, [41]
	• wenetoklaks (po niepowodzeniu leczenia immuno-CTH oraz inhibitorem BCR), [42]	Nawrót w ciągu 24 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> • IDELA + RTX. [40]
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Nawrót w ciągu 24–36 mies. od rozpoczęcia I linii (immuno-CTH): <ul style="list-style-type: none"> • IBR, • IDELA + RTX, • IBR → allo-HSCT 	Nawrót w ciągu 24–36 mies. od rozpoczęcia I linii CIT: <ul style="list-style-type: none"> • IBR, • IDELA + RTX,
	Nawrót po 24–36 mies. od rozpoczęcia I linii: <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie I linii, • IBR, • IDELA + RTX, • BEND + RTX, • BEND + OFA 	Nawrót po 24–36 mies. od rozpoczęcia I linii: <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie I linii, • BEND + RTX, • BEND + OFA, • OFA + CLB • CLB + RTX

Towarzystwo/ organizacja	Terapie zalecane we wskazaniu ≥II linia CLL z brakiem delecji 17p i/lub mutacji TP53	
	Pacjenci młodszy bez chorób współtowarzyszących	Pacjenci starszy z chorobami współtowarzyszącymi
British Committee for Standards in Haematology (BCSH)	<ul style="list-style-type: none"> • IBR (grade A1) – nie określono czasu od nawrotu 	<p>Nawrót po 24–36 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • IDELA + RTX (grade A1) <p>Gdy brak spełnienia kryteriów do rozpoczęcia terapii IBR lub IDELA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEND + RTX (grade B2) • FCR (grade B2)
	Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)	<p>Nawrót w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBR, • IDELA + RTX, • wenetoklaks^a • badania kliniczne <p>Nawrót po 36 mies. od rozpoczęcia I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR (w tym także u pacjentów wcześniej nie stosujących RTX) • BEND + RTX, • CLB + OFA, • CLB + RTX
		<ul style="list-style-type: none"> • allo-HSCT (do rozważenia w remisji)
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	<p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBR (kat. 1), • IDELA + RTX (kat. 1), • wenetoklaks^a + RTX (kat. 1.), <p>Inne zalecane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALM ± RTX, • BEND + RTX, • FC + OFA, • FCR, • HDMP + RTX, • IDELA, • Lenalidomid ± RTX, • Obinutuzumab, • OFA, • PCR, • wenetoklaks • BEND, IBR + RTX (kat. 2B), • BEND, IDELA + RTX (kat.2B) 	<p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBR (kat. 1), • IDELA + RTX (kat. 1), • wenetoklaks^a + RTX (kat. 1.), <p>Inne zalecane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALM ± RTX, • CLB + RTX, • FCR-lite, • HDMP + RTX, • IDELA, • Lenalidomid ± RTX, • Obinutuzumab, • OFA, • PCR-lite, • Wenetoklaks, • RTX w gęstej dawce, • BEND (dawka początkowa w cyklu 1. 70 mg/m² ze zwiększeniem w przypadku tolerancji do 90 mg/m²) • IBR/IDELA + RTX (kat. 2B dla BEND + RTX i BEND + RTX + IBR; kat. 3 dla BEND + RTX + IDELA)

CCR – schemat złożony z cyklofosfamid, kładrybiny i rytuksymabu;

a) Wenetoklaks zalecany szczególnie w przypadku braku tolerancji lub nawrotu po zastosowaniu IBR lub IDELA.

b) Inhibitor BCR to np. IBR lub IDELA.

c) W dokumencie nie sprecyzowano ram czasowych wczesnego nawrotu.

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku, leki stosowane w terapii CLL są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach:

- programu lekowego B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową” (ICD 10: C91.1),
- programu lekowego B.79. „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem” (ICD 10: C.91.1).
- katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego). [1]

Program lekowy „Ibrutynib w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową” (ICD-10: C.91.1)

Program obejmuje wykorzystanie ibrutynibu w leczeniu populacji pacjentów z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej CLL, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria:

- obecność delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*,
- stan sprawności według WHO 0–2,
- wiek powyżej 18 lat. [1]

Program lekowy „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem” (ICD-10: C.91.1)

Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczoną CLL, u których występują przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. W ramach programu lekowego B.79 pacjenci są leczeni 6 cyklami obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem. [1]

Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu CLL (ICD–10: C91 w ramach katalogu chemioterapii)

Tabela 14.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu CLL (ICD–10: C91.1) [1, 47]

Lek	Produkt leczniczy	Producent	Kat. dost.	Finansowanie
Asparaginaza	Asparaginase 10000 medac, Asparaginase 5000 medac	medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate mbH	Lz	Bezpl.
Bleomycyna	Bleomedac	medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH	Lz	Bezpl.

Lek	Produkt leczniczy	Producent	Kat. dost.	Finansowanie
Bendamustyna^a	Bendamustine Accord	Astron Healthcare Limited, Wessling Hungary Kft.	Rp.	Bezpl.
	Bendamustine Glenmark	Synthon Hispania S.L., Synthon s.r.o.	Rp.	Bezpl.
	Bendamustine Intas	Astron Healthcare Limited Wessling Hungary Kft.	Rp.	Bezpl.
	Bendamustine Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Rp.	Bezpl.
	Bendamustine STADA	Synthon Hispania S.L., Synthon s.r.o., STADA Arzneimittel AG, Stadapharm GmbH	Rp.	Bezpl.
	Bendamustine Zentiva	Synthon Hispania S.L. Synthon s.r.o.	Rp.	Bezpl.
Chlorambucyl^b	Leukeran	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. Excella GmbH & Co. KG	Rp.	Bezpl.
	Levact	Temmler Werke GmbH, Haupt Pharma GmbH	Rp.	Bezpl.
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Rp./Rpz. ^c	Bezpl.
	Cisplatin Teva	TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company, Teva Operations Poland Sp. z o.o., Pharmachemie B.V.	Lz.	Bezpl.
	Cisplatinum Accord	Astron Healthcare Limited	Rp.	Bezpl.
Cyklofosfamid^d	Endoxan	Baxter Oncology GmbH	Rp./Lz. ^e	Bezpl.
Cytarabina	Alexan	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Lz.	Bezpl.
	Cytarabine Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Lz.	Bezpl.
	Cytosar	Actavis Italia s.r.l., Actavis Italy S.p.A	Lz.	Bezpl.
	DepoCyte	Almac Pharma Services Ltd.	Rpz.	Bezpl.
Dakarbazyna	Detimedac	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH	Rp	Bezpl.
Doksorubicyna	Adriablastina PFS,	Pfizer (Perth) Pty Limited, Pfizer Service Company	Lz.	Bezpl.
	Doxorubicin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Rp.	Bezpl.
	Doxorubicin medac	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH	Rp.	Bezpl.
	Doxorubicinum Accord	Astron Healthcare Limited	Lz.	Bezpl.
Epirubicyna	Epimedac	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH	Rp.	Bezpl.
	Epirubicin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Lz.	Bezpl.
	Epirubicin Accord	Cemelog BRS Ltd., Astron Healthcare Limited	Lz.	Bezpl.
	Episindan	S. C Sindam-Pharma S.R.L, Actavis Italy S.p.A.	Rp.	Bezpl.
	Farmorubicin PFS	Actavis Italy S.p.A.	Lz.	Bezpl.
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Rp.	Bezpl.
	Etoposid Actavis	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.	Lz.	Bezpl.
	Etopozyd Accord	Accord Healthcare Limited; Astron Healthcare Limited, Wessling Hungary Kft	Lz.	Bezpl.
Fludarabina	Fludara Oral	Bayer Pharma AG, Genzyme Ltd.	Rp	Bezpl.
	Fludarabine Accord	Accord Healthcare Limited	Rp.	Bezpl.
	Fludarabine Actavis	Actavis Italy S.p.A.	Rp.	Bezpl.
	Fludarabine Teva	Pharmachemie B.V	Rp.	Bezpl.

Lek	Produkt leczniczy	Producent	Kat. dost.	Finansowanie
Idarubicyna	Zavedos	Actavis Italy S.p.A.	Lz.	Bezpł.
Ifosfamid	Holoxan	Baxter Oncology GmbH	Lz.	Bezpł.
Interferon alfa-2B	IntronA	SP Labo N.V	Rpz.	Bezpł.
Karboplatyna	Carbomedac	medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH	Lz.	Bezpł.
	Carboplatin-Ebewe,	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Rp.	Bezpł.
	Carboplatin Accord,	Astron Healthcare Limited	Lz.	Bezpł.
	Carboplatin Pfizer	Pfizer Service Company BVBA	Lz.	Bezpł.
Kladrybina	Biodribin	Instytut Biotechnologii i Antybiotyków	Lz.	Bezpł.
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o	Rp.	Bezpł.
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Rp.	Bezpł.
			Lz.	Bezpł.
	Trexan	Orion Corporation	Rp.	Bezpł.
Pegaspargasum	Oncaspar	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited	Lz.	Bezpł.
			Rpz.	Bezpł.
Rytuksymab	MabThera	Roche Pharma AG	Rpz.	Bezpł.
Tioguanina	Lanvis	GlaxoSmithKline, Pharmaceuticals S.A. Excella GmbH	Rp.	Bezpł.
Winblastyna	Vinblastin-Richter	Gedeon Richter Plc.	Lz.	Bezpł.
Winkrystyna	Vincristine Teva,	Pharmachemie B.V., Teva Operations Poland Sp. z o.o	Rp.	Bezpł.
	Vincristin-Richter	Gedeon Richter Plc.	Rp.	Bezpł.

Lz – lecnictwo zamknięte; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania;
 Obw. MZ - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku; Obw. Prezesa URPL - Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
 a) Zgodnie z załącznikiem C.67 do Obw.MZ , bendamustyna jest objęta refundacją w ramach leczenia I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę oraz w ramach leczenia II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny.
 b) Chlorambucyl dostępny jest także w ramach katalogu A, we wskazaniu pozarejestacyjnym – amyloidoza (bezpłatny)
 c) Cisplatin Ebewe 1 mg/ml Rpz, cisplatin-Ebewe 0,5 mg/ml Rp.
 d) Cyklofosfamid (Endoxan) dostępny jest również w ramach katalogu A we wskazaniu „nowotwory złośliwe” (bezpłatnie), a także we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (obejmujących CLL) oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych (ryczałt).
 e) Tabletki drażowane (kat. dost. Rp).
 f) Merkaptopuryna dostępna jest także w ramach katalogu A we wskazaniu „nowotwory złośliwe” (bezpłatnie).
 g) Metotreksat (preparaty Methotrexat-Ebewe i Trexan) dostępne są także w ramach katalogu A we wskazaniu „nowotwory złośliwe” (bezpłatnie).

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania najnowszych opcji terapeutycznych zalecanych w terapii nawrotowej/opornej CLL. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH).

Ibrutynib

Polska agencja w 2016 roku wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ibrutynibu w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C.91.1)” obejmującego chorych z oporną na leczenie lub nawrotową (nawrót <24 mies.) CLL – należy dodać, że populacja dla której wydano tę rekomendację nie jest tożsama z populacją docelową z niniejszego, obecnego wniosku. Zasugerowano, że „zasadne byłoby rozważenie ograniczenia wnioskowanej populacji docelowej do pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji *TP53*.” [48] Jednakże w 2017 roku w ramach oceny AOTMiT Rada Przejrzystości negatywnie zaopiniowała wniosek odpowiadający na powyższą sugestię o zawężeniu populacji o finansowanie ibrutynibu w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową” dla pacjentów w ≥II linii leczenia z obecnością delecji 17p lub mutacji *TP53*, negatywnie opiniując „zawężenie populacji w drugiej linii leczenia do chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej z delecją 17p i/lub mutacją w genie *TP53*”, a zarazem zaznaczając, że „szczegółowa analiza dowodów naukowych przeprowadzona przez AOTMiT wskazuje, zdaniem Rady, na zasadność zweryfikowania wcześniejszego stanowiska i rekomendowania stosowania ibrutynibu w drugiej linii leczenia chorych na białaczkę limfocytową, bez proponowanych ograniczeń”. Ponadto w uzasadnieniu ww. opinii wskazano, że ibrutynib stanowi przełom w terapii CLL. [49] Tym niemniej Prezes AOTMiT utrzymał swoją rekomendację z 2016 roku uznając za zasadne zawężenie populacji do chorych z delecją 17p i/lub mutacją *TP53*. [49]

Pozytywną rekomendację dla ibrutynibu stosowanego w populacji pacjentów leczonych w ≥II linii CLL, u których nie można zastosować leczenia opartego na fludarabinie wydała kanadyjska agencja CADTH (pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej). Pozytywną rekomendację wydały także NICE, HAS, SMC oraz PBAC, zalecając finansowanie ibrutynibu w ≥II linii leczenia CLL. [50–54]

Idelalizyb

Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem otrzymał od HAS, SMC i CADTH pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania w ≥II linii leczenia CLL. Brytyjska NICE także pozytywnie odniosła się do refundowania idelalizybu w II linii CLL, ale z ograniczeniem do pacjentów, u których progresja występuje w ciągu 24 miesięcy od zakończenia ostatniego leczenia. Z kolei australijska PBAC wydała pozytywną rekomendację dla terapii skojarzonej idelalizybu z rytuksymabem, ale z ograniczeniem do pacjentów z del(17p) i/lub mutacją *TP53*. Negatywną rekomendację dotyczącą stosowania terapii skojarzonej idelalizybu i rytuksymabu w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” wydała AOTMiT (rekomendacja ta dotyczyła pacjentów z del(17p) lub m*TP53*, u których przynajmniej jedna linia leczenia zakończyła się niepowodzeniem). [40, 55–59]

Tabela 15.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych zalecanych w ramach terapii ≥II linii leczenia CLL

Lek	AOTMiT	NICE	NHS Scotland (SMC)	HAS	CADTH	PBAC
Ibrutinib	NR Oporność na leczenie stwierdzona w trakcie uprzedniego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia terapii [48] (populacja dla której wydano tę rekomendację nie jest tożsama z populacją docelową z niniejszego, obecnego wniosku) ^a	PR [54]	PR (chorzy u których nie można zastosować leczenia opartego na fludarabinie) [50]	PR [52]	PR [W] (chorzy u których nie można zastosować fludarabiny) [51]	PR [53]
Idelalizyb	NR (skojarzenie z RTX)* [55]	PR [W] (skojarzenie z RTX, progresja w ciągu 24 mies. od zakończenia leczenia) [40]	PR (skojarzenie z RTX) [57] NR (skojarzenie z OFA) [60]	PR (skojarzenie z RTX) [59]	PR [W] (skojarzenie z RTX) [58]	PR (skojarzenie z RTX, pacjenci z del(17p) i/lub mutacją TP53) [56]

BCRi – inhibitory receptora limfocytów B; PR – rekomendacja pozytywna; NR – rekomendacja negatywna; BR – brak rekomendacji; W – rekomendacja warunkowa

* NR (skojarzenie z RTX) w populacji z del(17p) i/lub mTP53 [55]

a) Rekomendacja z 2016 roku, zasugerowano zawężenie do del(17p) i/lub mutacji TP53. W 2017 roku w ramach oceny AOTMiT Rada Przejrzystości negatywnie zaopiniowała wniosek odpowiadający na sugestię o zawężeniu populacji o finansowanie ibrutinibu w ramach programu lekowego „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową” dla pacjentów w ≥II linii leczenia z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53, negatywnie opiniując „zawężenie populacji w drugiej linii leczenia do chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53”, a zarazem zaznaczając, że „szczegółowa analiza dowodów naukowych przeprowadzona przez AOTMiT wskazuje, zdaniem Rady, na zasadność zweryfikowania wcześniejszego stanowiska i rekomendowania stosowania ibrutinibu w drugiej linii leczenia chorych na białaczkę limfocytową, bez proponowanych ograniczeń”

6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

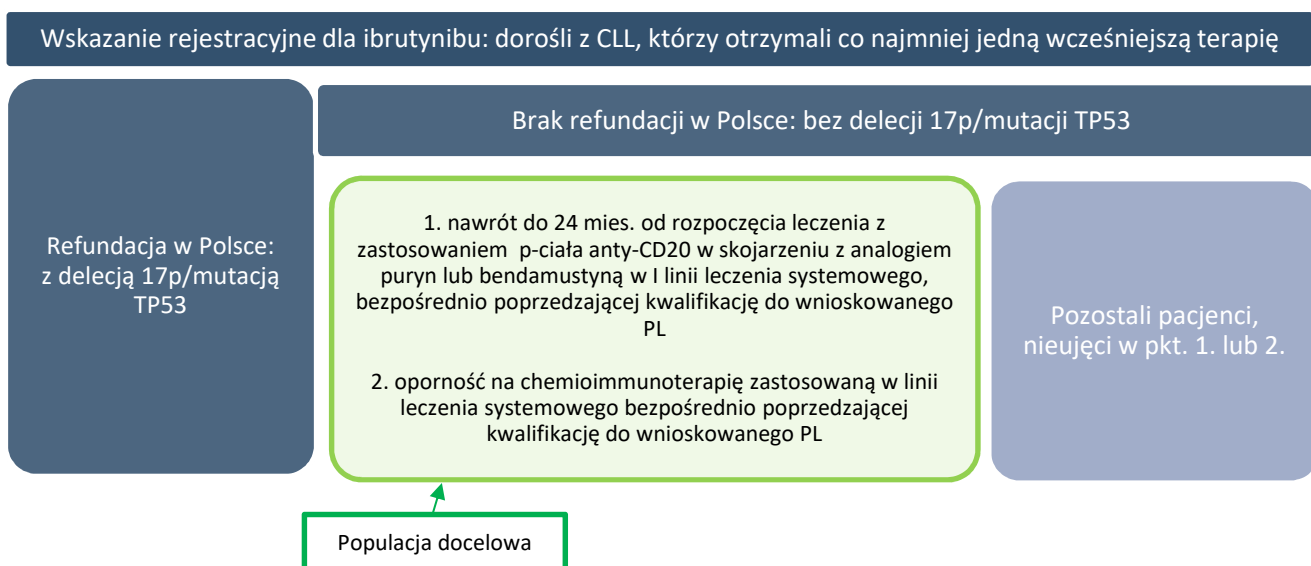
6.1. Populacja

- Chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL ang. *chronic lymphocytic leukemia*), w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:
 - nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
 - oporność na chemoimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy z obecnością delecji(17p) i/lub mutacji w genie *TP53*. [1]

Populacja docelowa obejmuje wskazanie węższe niż wskazanie rejestracyjne dla ibrutinibu („Produkt IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.” [39]), a jej zakres zaprezentowano poniżej (Wykres 2). Korzyści ze stosowania ibrutinibu odnoszą wszyscy pacjenci, dla których lek ten został zarejestrowany. Populacja docelowa została natomiast wskazana przez ekspertów klinicznych jako grupa o największej niezaspokojonej potrzebie medycznej (*unmet clinical need*), dla której obecnie w warunkach polskich nie ma dostępu do skutecznego leczenia.

Wykres 2.
Populacja docelowa dla ibrutinibu stosowanego w ≥II linii leczenia CLL



6.2. Interwencja

- Monoterapia ibrutinibem zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem 3 kapsułki po 140 mg raz dziennie (420 mg na dobę). [39]

6.3. Komparatory

- Terapia standardowa (SOC, ang. *standard of care*).

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez ibrutinib. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Dla pacjentów bez obecności del(17p)/mutacji *TP53*, u których wystąpił szybki nawrót (do 24 mies.) lub oporność na zastosowane leczenie, wytyczne w pierwszej kolejności zalecają stosowanie nowych terapii celowanych, tj. inhibitorów limfocytów B, do których poza ibrutinibem, należą także idelalizyb (stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem) i wenetoklaks. Jednakże leki te nie są obecnie refundowane w Polsce, przez co nie stanowią komparatorów dla ibrutinibu.

W przypadku braku dostępu do najnowszych terapii, wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie szeregu różnych terapii obejmujących chemioterapię oraz immunochemioterapię, w tym np. schemat FCR-lite, a także leczenie obejmujące bendamustynę, wysokie dawki metyloprednizolonu czy chlorambucyl podawane w skojarzeniu z rytuksymabem.

W toku prac nad raportem HTA przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych, którego wyniki wskazują, iż obecnie w Polsce u pacjentów z CLL bez del(17p) z opornością lub szybkim nawrotem po terapii opartej na przeciwciele anty-CD20 skojarzonym z analogiem puryny lub bendamustyną stosowane są różnorodne schematy chemioterapii i immunochemioterapii, a wybór konkretnego schematu uzależniony jest m.in. do stanu zdrowia pacjenta oraz uprzednio przebytego leczenia (Rozdz. 5). Wyniki przeprowadzonych ankiet wskazują, iż niemożliwe jest wskazanie jednego czy kilku wiodących schematów leczenia CLL aktualnie stosowanych w Polsce, zatem standardem postępowania w Polsce – a zarazem komparatorem dla ibrutinibu – jest klasyczna terapia (SOC, ang. *standard of care*) rozumiana jako przekrój różnego rodzaju schematów chemioterapii i immunochemioterapii aktualnie refundowanych w Polsce w omawianym wskazaniu.

Należy zwrócić uwagę, że żaden z dostępnych schematów chemioterapii lub chemioimmunoterapii stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce nie posiada dowodów na skuteczność pochodzących z badań RCT, dlatego nie ma możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania ibrutinibu z poszczególnymi schematami traktowanymi oddzielnie. Istnieje natomiast badanie RCT (Osterborg 2016 [62]), w którym ofatumumab porównywano ze standardową terapią (SOC), w ramach której

stosowano różnorodne schematy chemioterapii, w tym większość spośród tych które aktualnie zalecane są również przez polskie towarzystwa naukowe (PTHiT/PALG) i stosowane są przez polskich lekarzy. Szczegółowa analiza wskazuje, że grupa kontrolna (SOC) badania Osterborg 2016 odpowiada aktualnej praktyce klinicznej w Polsce (Rysunek 7). Tym samym istnieje możliwość porównania pośredniego IBR względem terapii standardowej odpowiadającej warunkom polskim.

Rysunek 7.

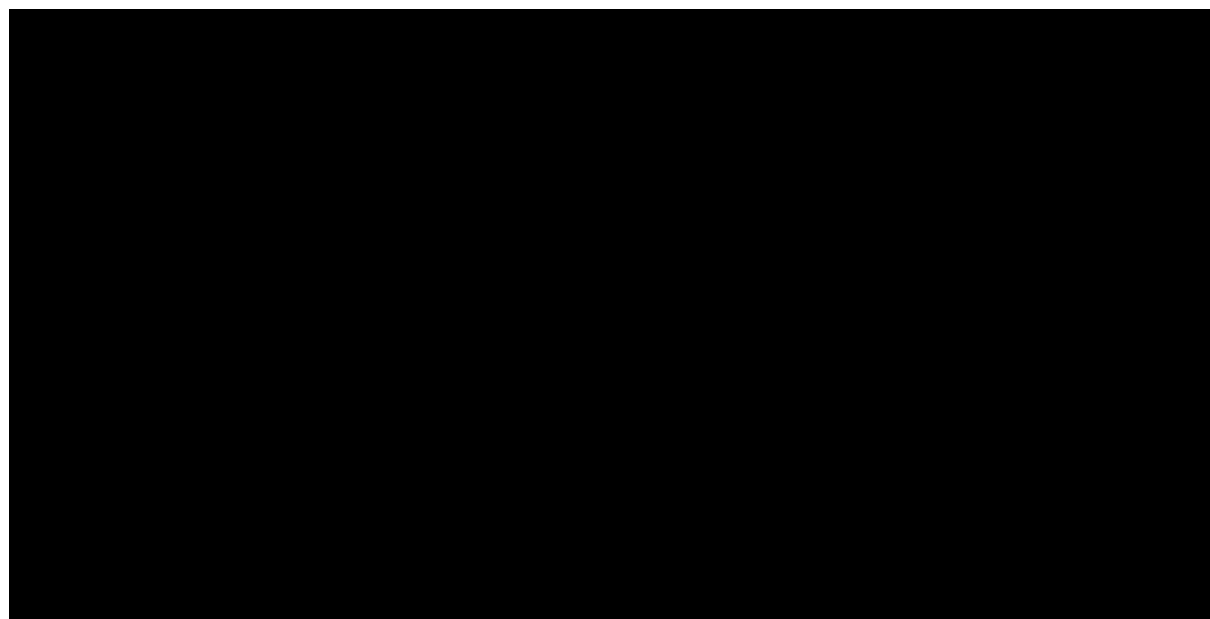


Tabela 19.
Podsumowanie wyboru komparatorów dla ibrutynibu w monoterapii

Schemat leczenia/terapia	Czy komparator dla IBR?	Uzasadnienie
Standardowe leczenie CLL (SOC)*	TAK	<ul style="list-style-type: none"> Wskazywane w aktualnej praktyce klinicznej, Objęte refundacją w Polsce
Lenalidomid	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Brak rejestracji i refundacji w Polsce
Idelalizyb + RTX	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Brak refundacji w Polsce
Wenetoklaks	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Brak refundacji w Polsce, wskazanie rejestracyjne nie pokrywa się ze wskazaniem dla ibrutynibu
Ofatumumab	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Brak refundacji w Polsce
Obinutuzumab	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Refundacja jedynie w I linii leczenia
Alemtuzumab	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Brak rejestracji w CLL, brak refundacji w Polsce
Allo-HSCT	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Stosowany w remisji – „dalszy” etap leczenia po ibrutynibie, nie jest standardową praktyką (stosowany u niewielkiego odsetka pacjentów młodszych, bez chorób współtowarzyszących).

* Przekrój różnego rodzaju terapii stosowanych w CLL, aktualnie refundowanych w Polsce (Rozdz. 4.1) i stosowanych w Polsce (Rozdz. 5).

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite pacjentów (OS, *overall survival*),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- profil bezpieczeństwa terapii.

6.5. Metodyka badań

- randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne,
- badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów (efektywność rzeczywista),
- przeglądy systematyczne.

7. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

7.1. Analiza kliniczna

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

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Imbruvica® oraz porównanie go ze wskazanym komparatorem. Analiza bezpieczeństwa dla ocenianych terapii będzie oparta o odnalezione badania, a także zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

7.2. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny opłacalności ibrutynibu w populacji docelowej wykonana zostanie analiza kosztów-użyteczności (*cost-utility analysis*, CUA).

Zastosowany zostanie *health state transition model*, modelujący przebieg choroby w 30-letnim horyzoncie czasowym, o długości cyklu wynoszącej 4 tygodnie. Modelowanie zostanie przeprowadzone z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, przy czym ze względu na proponowany sposób finansowania ibrutynibu (w programie lekowym) oraz komparatora (chemioterapia) koszty z obu perspektyw będą zbliżone.

W modelu uwzględnione zostaną dane dotyczące efektywności ibrutynibu oraz jego komparatora, rozumiane jako przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji, zaczerpnięte z analizy klinicznej. Koszty leczenia oszacowane zostaną na podstawie danych NFZ oraz ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów. Uwzględnione kategorie kosztowe obejmą koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszt opieki terminalnej. Dane dotyczące jakości życia zostaną odnalezione poprzez systematyczny przegląd literatury.

W ramach analizy wrażliwości wykonane zostaną analizy deterministyczna i probabilistyczna, mające na celu oszacowanie niepewności związanej z przyjętymi założeniami. Założenia cechujące się najwyższą niepewnością zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przetestowany zostanie ich wpływ na wyniki analizy deterministycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie

minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną lub z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia chemioimmunoterapii (CIT), z wyłączeniem pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją *TP53*, czyli pacjentów, dla których lek Imbruvica® jest obecnie refundowany.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza zostanie opracowana z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie opracowana w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia określona będzie liczebność populacji docelowej oraz przewidywane zastępowanie dostępnych obecnie metod przez interwencję będącą przedmiotem zainteresowania.

Liczebność populacji docelowej zostanie wyznaczona na podstawie danych NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem C.91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia oraz dostępnych danych na temat odsetka pacjentów dorosłych. Na podstawie badania ankietowego oszacowano rozkład pacjentów w poszczególnych liniach leczenia. Wykorzystano również dane dotyczące częstości stosowania CIT w poszczególnych liniach oraz częstości stosowania CIT opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną w I linii leczenia. Do tych danych zastosowano odpowiednio częstości występowania oporności oraz nawrotu do 24 miesięcy podane przez ekspertów. Od uzyskanej liczebności pacjentów odjęto chorych ze zdiagnozowaną obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*. Uwzględniona zostanie również liczebność pacjentów w realizowanym przez Zamawiającego programie NPP (*Named Patient Program*) umożliwiającym stosowanie ibrutynibu przed refundacją w leczeniu nawrotowej lub odpornej przewlekłej białaczki limfocytowej oraz nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka.

W analizie zostaną uwzględnione następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania terapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy zostaną wyznaczone wydatki, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii ibrutinibem w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną lub z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia chemioimmunoterapii, z wyłączeniem pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją *TP53*. Przedstawione zostaną również wydatki inkrementalne, tj. różnica w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorów

8.1. Ibrutynib

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych. Kod ATC: L01XE27. [39]

Mechanizm działania

Ibrutynib jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie *in vivo* oraz migrację komórek i adhezję substratu *in vitro*. [39]

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda(kapsułka). [39]

Biała nieprzezroczysta, kapsułka twarda, o długości 22 mm, z czarnym nadrukiem "ibr 140 mg". [39]

Wskazania do stosowania

- Produkt IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL). [39]
- Produkt IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL). [39]
- Produkt IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. [39]
- Produkt IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. [39]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka w leczeniu CLL to 420 mg (trzy kapsułki po 140 mg) raz na dobę. [39]

Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. [39]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA. [39]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 20.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ibrutinibu w leczeniu nowotworów B-komórkowych [39]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenia skóry, neutropenia, małopłytkowość, ból głowy, krwotok, siniaczenie, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, wysypka, ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk obwodowy	posocznica, zakażenie dróg moczowych, rak skóry niebędący czerniakiem (rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy), neutropenia z gorączką, leukocytoza, limfocytoza, śródmiąższowa choroba płuc, zespół rozpadu guza, hiperurykemia, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, migotanie przedsionków, krwawk podtwardówkowy (krwawienie z nosa, wybroczyny), nadciśnienie, pokrzywka, rumień, łamliwość paznokci

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Imbruvica otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 21 października 2014 roku. [39]

Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Imbruvica jest ujęty w wykazie leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku. Lek jest refundowany w ramach programu lekowego „B.92. Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczką limfocytową” (ICD 10: C91.1). [1]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem ibrutinibu jest Imbruvica, którego wytwórcą jest Janssen-Cilag International N.V. [47]

8.2. SOC (*standard of care*)

Pojęcie *standard of care* (SOC) obejmuje przekrój stosowanych w aktualnej praktyce klinicznej opcji terapeutycznych w ramach leczenia CLL, spośród których najczęściej podawane są:

- bendamustyna z rytuksymabem,
- HDMP (wysokie dawki metyloprednizolonu) z rytuksymabem,
- schemat R-CD (rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon),
- schemat FCR-lite (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab w zredukowanej dawce),
- chlorambucyl z rytuksymabem.

Poniżej przedstawiono charakterystykę sposobu i poziomu finansowania leków stanowiących podstawę leczenia CLL w ramach SOC (Tabela 21).

Tabela 21.
Sposób i poziom finansowania leków najczęściej zalecanych i dostępnych w Polsce (refundacja) w leczeniu pacjentów z CLL w ramach SOC [1]

Kryterium	Chlorambucyl	Fludarabina	Cyklofosfamid	Bendamustyna*	Rytuksymab	Metylprednizolon	Deksametazon
Zakres finansowania (preparaty)	<p>WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.8 oraz w ramach</p> <p>WLR A: wskazanie pozarejestacyjne – amyloidoza (Preparat Leukeran)</p>	<p>WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.25 (Preparaty: Fludara Oral, Fludarabine Accord, Fludarabine Actavis, Fludarabine Teva)</p>	<p>WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.13.</p> <p>WLR A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „nowotwory złośliwe”; • wszystkie zarejestrowane wskazania (w tym CLL) • wskazania pozarejestacyjne obejmujące choroby autoimmunizacyjne, amyloidoza, zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami, sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie. We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (Preparat Endoxan) 	<p>WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.67.* (Preparaty: Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine Zentiva, Bendamustine Kabi, Bendamustine Intas, Levact)</p>	<p>WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.51. (Preparat MabThera)</p>	<p>WLR A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (Preparaty: Medrol, Depo-Medrol, Metypred, Meprelon, Solu-Medrol)</p>	<p>WLR A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (w tym CLL) • wskazania pozarejestacyjne obejmujące nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające, premedykacja (Dexamethasone Krka, Pabi-Dexamethason) <p>WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.0.17</p>
Poziom odpłatności	<p>WLR C i WLR A: Bezpłatny</p>	<p>Bezpłatny</p>	<p>WLR C: bezpłatny</p> <p>WLR A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „nowotwory złośliwe” – bezpłatny, • wszystkie zarejestrowane wskazania – ryczałt, • wskazania pozarejestacyjne - ryczałt 	<p>Bezpłatny</p>	<p>Bezpłatny</p>	<p>Odpłatność 50% (Depo-Medrol, Depo-Medrol z lidokainą)</p> <p>Ryczałt (Metypred, Medrol, Meprelon, Solu-Medrol),</p> <p>Bezpłatny – rozliczenie w ramach hospitalizacji**</p>	<p>WLR A: ryczałt</p> <p>WLR C: bezpłatny</p>


*Refundacja bendamustyny w ramach leczenia I linii u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę oraz w ramach leczenia II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny. ** Metylprednizolon w CLL jest podawany dożylnie przez 5 kolejnych dni cyklu. [63] Założono, że lek ten w ramach terapii CLL jest rozliczany w ramach hospitalizacji.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/documents/292343/436711/SOLR-zalacznik-do-obwieszczenia1.pdf/c7244e03-270a-8eee-58ec-db68ab7fb909>.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114(5):937–951.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ. (2008) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111(12):5446–5456.
4. American Cancer Society. Signs and symptoms of chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia--chronic-lymphocytic-signs-symptoms> (28.11.2016).
5. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C. (2015) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(suppl 5):v78–v84.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20):2375–2390.
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, i in. (2018) Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*.
8. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błoński J, Jamroziak K, Roliński J, Smolewski P, Wołowicz D. (2016) Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 47(3):169–183.
9. Stilgenbauer S, Zenz T. (2010) Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:481–488.
10. ESMO. eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. Dostęp: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>.
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5):E359–386.
12. Cancer today. Dostęp: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?mode=cancer&mode_population=continents&population=900&sex=0&cancer=28&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=PuBu&projection=natural-earth (26.10.2016).
13. Krajowy Rejestr Nowotworów, Białaczki. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> (24.10.2016).
14. Lewandowska M, Lewandowski K. (2006) Postępy w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. *Współczesna Onkologia* 10(7):330–333.
15. Didkowska J, Wojciechowska U. (2015) Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf> (19.4.2016).
16. Warzocha K. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa*. Tom 2. 2013.
17. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: "Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10- C91.1) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.2.2016.
18. AOTMiT. (2017) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: 91.1)” Analiza weryfikacyjna (Nr: OT.4351.22.2017). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/AWA/071_AWA_OT_4351_22_2017_Zydelig_CLL_2017.08.04.pdf.

19. Walewski J. *Nowotwory układu chłonnego*. Warszawa 2011.
20. Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. (2014) Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej. *Hygeia Public Health* 49(3):435–441.
21. Jędrzejczak WW. Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego. Dostęp: http://szpiczak.org/lang/szpiczak/pdf/hematologia_w_zarysie.pdf (28.10.2016).
22. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, Visser O, Maynadié M, Marcos-Gragera R, Troussard X, Agius D, Roazzi P, Meneghini E, Monnereau A, EUROCCARE-5 Working Group. (2015) Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: Results of EUROCCARE-5 population-based study. *Eur. J. Cancer* 51(15):2254–2268.
23. HealthQuest. (2017) Biała księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. Dostęp: https://prowly-uploads.s3.amazonaws.com/uploads/landing_page_image/image/65419/Raport_Bia_a_Ksi_ga_PBL.pdf.
24. Grenda A, Budzyński M, Filip AA. (2013) Biogeneza cząsteczek mikroRNA oraz ich znaczenie w powstawaniu i przebiegu wybranych zaburzeń hematologicznych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 67:174–185.
25. Lai Y-Y, Huang X-J. (2011) Cytogenetic characteristics of B cell chronic lymphocytic leukemia in 275 Chinese patients by fluorescence in situ hybridization: a multicenter study. *Chin. Med. J.* 124(16):2417–2422.
26. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, Thörn I, Söderberg O, Hultdin M, Botling J, Enblad G, Sällström J, Sundström C, Roos G, Rosenquist R. (2002) Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 99(6):2262–2264.
27. Boryczka K, Kraszula Ł, Eusebio M-O, Kupczyk M, Kuna P, Pietruczuk M. (2014) Ocena ekspresji ZAP70 w naturalnych limfocytach regulatorowych T (Foxp3+) u chorych na astmę oskrzelową metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej. *Journal of Laboratory Diagnostics* 50(2):115–120.
28. ASH. (2015) Chronic lymphocytic leucemia. Dostęp: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf> (10.10.2016).
29. Wytyczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na 2013 rok. Przewlekła białaczka limfocytowa. Tom 2. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf.
30. Robak T. (2015) Przewlekła białaczka limfocytowa wysokiego ryzyka. *Acta Haematologica Polonica* 46(2):68–74.
31. Clinical Trial Efficacy Endpoints | BioOncology. Dostęp: <https://www.bioncology.com/clinical-trials/efficacy-endpoints.html> (29.10.2016).
32. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45(2):228–247.
33. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G. (2012) Response Assessment in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Novel Agents Causing an Increase of Peripheral Blood Lymphocytes. *Blood (e-letter)*.
34. Gazeta Lekarska. (2003) Good Clinical Practice Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane to nie to samo. Dostęp: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116> (29.10.2016).
35. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Dostęp: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (29.10.2016).
36. Rai KR, Stilgenbauer S. (2016) Evaluating response to treatment of chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: <http://www.uptodate.com/contents/evaluating-response-to-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukemia#H611062853> (30.10.2016).
37. Beauchemin C, Johnston JB, Lapiere M è., Aissa F, Lachaine J. (2015) Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Current Oncology* 22(3):148.
38. Szydłowski M, Jabłońska E, Juszczynski P. (2013) Rola ścieżki sygnałowej PI3K-AKT w ontogenezie limfocytów B i patogenezie nowotworów B-komórkowych. Część I. *Hematologia* 4(2):103–113.
39. ChPL Imbruvica (Ibrutinib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf.
40. NICE. (2015) Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia (TA359). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/resources/idelalisib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602676706245> (22.2.2016).
41. NICE. (2017) Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/resources/ibrutinib-for-previously-treated-chronic-lymphocytic-leukaemia-and-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-with-17p-deletion-or-tp53-mutation-pdf-82604672090053>.

42. NICE. (2017) Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukemia [ta487]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487/resources/venetoclax-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82605031527877>.
43. George Follows, Adrian Bloor, Claire Dearden, Steve Devereux, Christopher Fox. (2015) Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel. Dostęp: http://www.bcsghguidelines.com/documents/Interim_statement_CLL_guidelines_version6.pdf (13.8.2015).
44. DGHO. (2017) Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Leitlinie. Dostęp: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html>.
45. NCCN. (2018) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version 5.2018. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf (5.4.2018).
46. Alberta Health Service. (2017) Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical Practice Guideline. version 4. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
47. MZ. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509.
48. AOTMiT. (2016) Rekomendacja nr 23/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD10C.91.1)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/REK/RP_23_2016_Imbruvica.pdf (12.10.2016).
49. AOTMiT. (2017) Opinia Rady Przejrzystości nr 156/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, efektywności kosztowej oraz wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)” w związku ze zmianą zakresu wniosku w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/025/ORP/U_24_213_170619_opinia_156_Imbruvica_art_31s.pdf.
50. SMC. (2017) Ibrutinib resubmission with restriction. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ibrutinib_Imbruvica_Resub_FINAL_March_2017_for_website.pdf.
51. CADTH. (2015) pCODR Expert Review Committee Final Recommendation Ibrutinib (Imbruvica). Previously treated. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-ibrutinib-cll-sll-fn-rec.pdf>.
52. HAS. (2015) Brief summary of the transparency committee opinion. Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/imbruvica_summary_ct14012.pdf.
53. PBAC. (2017) PBAC Meeting - Positive Recommendations March 2017. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-03/positive-recommendations-2017-03.pdf>.
54. NICE. (2016) Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation - final appraisal determination. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG492/documents/final-appraisal-determination-document> (6.12.2016).
55. AOTMiT. (2017) Rekomendacja nr 51/2017 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zydelig (idelalizyb). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/REK/RP_51_2017_Zydelig.pdf.
56. PBAC. (2016) PBAC Meeting - Positive Recommendations August 2016. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-08/positive-recommendations-2016-08.pdf>.
57. SMC. (2015) Idelalisib 100mg and 150mg tablets (Zydelig) (SMC No. 1026/15). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/idelalisib_Zydelig_FINAL_February_2015_Amended_04.03.15_for_website.pdf (18.8.2015).
58. CADTH. (2015) pCODR expert review committee (pERC). Final recommendation Idelalisib. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_idelalisib_zydelig_cll_fn_rec.pdf (12.10.2016).
59. HAS. (2015) Brief summary of the transparency committee opinion. Idelalisib. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/zydelig_summary_ct13930.pdf (12.10.2016).
60. SMC. Idelalisib (Zydelig) in combination with ofatumumab statement of advice 12/12/16. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/idelalisib_Zydelig_Non_Submission_FINAL_November_2016_for_website.pdf (2.1.2018).

- 
62. Österborg A, Udvardy M, Zaritskey A, Andersson P-O, Grosicki S, Mazur G, Kaplan P, Steurer M, Schuh A, Montillo M, Kryachok I, Middeke JM, Kulyaba Y, Rekhtman G, Gorczyca M, i in. (2016) Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 57(9):2037–2046.
63. Pileckyte R, Jurgutis M, Valceckiene V, Stoskus M, Gineikiene E, Sejoniene J, Degulys A, Zvirblis T, Griskevicius L. (2011) Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 52(6):1055–1065.

10. SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczba zachorowań i zgonów z powodu białaczek na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN) [12].....	10
Tabela 2.	Zachorowalność oraz liczba zgonów z powodu CLL (ICD-10: C91.1) w Polsce w 2015 roku (KRN) [16]	12
Tabela 3.	Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące [18, 19]	13
[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]		
Tabela 7.	Markery prognostyczne CLL [25–28].....	17
Tabela 8.	Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg klasyfikacji Rai i Binet [21, 22]	20
Tabela 9.	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CLL	22
Tabela 10.	Wyniki analizy korelacji względem charakterystyki badań włączonych do przeglądu [38].....	23
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu \geq II linii CLL	26
Tabela 12.	Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki kliniczne stosowanych w tabeli ze szczegółowymi wytycznymi praktyki klinicznej we wskazaniu $>$ II linia CLL	28
Tabela 13.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu \geq II linia CLL z brakiem delecji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i>	29
Tabela 14.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu CLL (ICD–10: C91.1) [1, 48].....	31
Tabela 15.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych zalecanych w ramach terapii \geq II linii leczenia CLL	35
[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]		
Tabela 19.	Podsumowanie wyboru komparatorów dla ibrutynibu	40
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ibrutynibu w leczeniu nowotworów B-komórkowych [40].....	46
Tabela 21.	Sposób i poziom finansowania leków najczęściej zalecanych i dostępnych w Polsce (refundacja) w leczeniu pacjentów z CLL w ramach SOC [1]	48

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Wytyczne leczenia CLL ESMO 2015 w podziale dla chorych z opornością i z szybkim lub późnym nawrotem CLL [5, 11].....	9
Rysunek 2. Wytyczne leczenia CLL PTHiT PALG 2016 w podziale dla chorych z opornością i z szybkim lub późnym nawrotem CLL [9].....	9
Rysunek 3. Standaryzowany wskaźnik zapadalności dla białaczek ogółem, 2012 [13]	10
Rysunek 4. Standaryzowany wskaźnik śmiertelności dla białaczek ogółem, 2012 [13]	11
Rysunek 5. Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej według International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) [źródło grafiki: Wytyczne PTOK 2013 [30]].....	24
Rysunek 6. Schemat leczenia pacjentów z nawrotową/oporną CLL bez stwierdzonej delecji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i> (opracowanie własne)	28



Wykres 1. Standaryzowany współczynnik śmiertelności oraz zapadalności dla białaczek ogółem w Europie [12]	11
Wykres 2. Populacja docelowa dla ibrutynibu stosowanego w ≥II linii leczenia CLL.....	38