



**PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA
LIMFOCYTOWA – ASPEKTY KLINICZNE,
EKONOMICZNE I SYSTEMOWE**

ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM
REKOMENDACJI DOTYCZĄCYCH
OPTIMALNEGO ZARZĄDZANIA CHOROBA

BIAŁA KSIĘGA

Warszawa 2016





IZMOZ | INSTYTUT ZARZĄDZANIA
W OCHRONIE ZDROWIA

**PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA –
ASPEKTY KLINICZNE, EKONOMICZNE I SYSTEMOWE**

ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM REKOMENDACJI
DOTYCZĄCYCH OPTYMALNEGO ZARZĄDZANIA
CHOROBA

BIAŁA KSIĘGA

© Copyright by Uczelnia Łazarskiego

Warszawa 2016

ISBN: 978-83-64054-18-1

Redakcja naukowa

Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA

Prof. dr hab. med. Ewa Lech-Marańda, MBA

Dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka

Autorzy

Dr n. med. Joanna Didkowska

Dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka

Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA

Lek. med. Jerzy Gryglewicz

Prof. dr hab. med. Ewa Lech-Marańda, MBA

Prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha

Dr n. med. Urszula Wojciechowska

Stanowisko organizacji pacjentów

Dr n. farm. Leszek Borkowski

Recenzja naukowa:

Prof. dr hab. med. Wiesław Jędrzejczak

Prof. dr hab. med. Tadeusz Robak

Prof. dr hab. med. Dariusz Wołowicz

Korekta edytorska: Maja Żuchowska

Opracowanie graficzne i skład DTP: Laboratorium Artystyczne (www.laboratoriumartystyczne.pl)

Wydawca:

Uczelnia Łazarskiego

ul. Świeradowska 43, 02-662 Warszawa

+ 48 /22/ 54-35-450, + 48 /22/ 54-35-410

wydawnictwo@lazarski.edu.pl

www.lazarski.pl

Projekt badawczy zrealizowany dzięki wsparciu Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | WPROWADZENIE | 4 |
| 2. | PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA – ASPEKTY KLINICZNE I POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE | 6 |
| | Wprowadzenie | 6 |
| | 2.1. Objawy kliniczne i rozpoznanie | 7 |
| | 2.2. Nowe czynniki rakotwórcze w terapii CLL | 7 |
| | 2.3. Leczenie CLL | 8 |
| | 2.4. Rokowanie w CLL | 10 |
| | Podsumowanie | 10 |
| | Przypisy | 11 |
| 3. | ZACHOROWALNOŚĆ I UMIERALNOŚĆ NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ W POLSCE W LATACH 1999-2013 | 12 |
| | Wprowadzenie | 13 |
| | 3.1. Zachorowalność na CLL | 13 |
| | 3.2. Umieralność na przewlekłą białaczkę limfocytową | 17 |
| | 3.3. Wskaźnik przeżyć chorych na CLL | 19 |
| | Podsumowanie | 20 |
| | Przypisy | 21 |
| 4. | WYDATKI NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA TYTUŁEM FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ MEDYCZNYCH U CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ W POLSCE W LATACH 2013-2015 | 22 |
| | 4.1. Materiał i metody | 23 |
| | 4.2. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015 | 23 |
| | 4.3. Wartość i rodzaj rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015 | 24 |
| | 4.4. Liczba chorych i wartość rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015 wg województw | 26 |
| | 4.5. Dotępalność ogółem do świadczeń finansowanych przez NFZ w latach 2013-2015 dla chorych z rozpoznaniem C91.1, wg województw | 29 |
| | Podsumowanie | 30 |
| | Przypisy | 31 |
| 5. | ASPEKTY SYSTEMOWE ONKOHEMATOLOGII W POLSCE | 32 |
| | Wprowadzenie | 33 |
| | Podsumowanie | 34 |
| | Przypisy | 34 |
| 6. | STANOWISKO ORGANIZACJI PACJENTÓW DOTYCZĄCE DOSTĘPU DO ŚWIADCZEŃ MEDYCZNYCH W ZAKRESIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ | 35 |
| 7. | PODSUMOWANIE | 45 |
| 8. | REKOMENDACJE | 49 |
| 9. | KOMENTARZE | 52 |
| | 9.1. Prof. dr hab. med. Dariusz Wołowicz, Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu | 54 |
| | 9.2. Prof. dr hab. med. Tadeusz Robak, Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego, Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi | 57 |
| 10. | SPIS TABEL I RYSUNKÓW | 60 |
| 11. | BIBLIOGRAFIA | 63 |

1. WPROWADZENIE

Raport „Przewlekła białaczka limfocytowa – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe, ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą. Biała Księga” to kolejne opracowanie systemowe będące efektem kilkumiesięcznej pracy ekspertów Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego w Warszawie (IZWOZ). Instytut od kilku lat zajmuje się mapowaniem poszczególnych dziedzin medycyny w zakresie organizacji i finansowania świadczeń zdrowotnych oraz kosztów pośrednich wynikających z utraty produktywności. Z racji priorytetów systemowych prace badawcze koncentrują się m. in. na optymalizacji organizacji opieki i dostępu chorych do leczenia nowotworów w Polsce. Dotychczas opublikowano raporty poświęcone onkologii, radioterapii i hematologii onkologicznej. Jako następny istotny obszar terapeutyczny w zakresie nowotworów krwi zidentyfikowano przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL, CLL). Niewątpliwą zaletą projektu jest jego innowacyjność oraz fakt, że do tej pory nie przeprowadzono w Polsce podobnych badań i analiz w tej jednostce chorobowej.

Autorzy raportu mają nadzieję, że przedstawione dane, wnioski i rekomendacje pozwolą na racjonalizację i optymalizację organizacji opieki medycznej oraz finansowania świadczeń w zakresie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce. Z racji postępu, jaki dokonał się w leczeniu tej choroby w ostatnich latach, aspekty kliniczne były istotnym elementem całego raportu. Do przygotowania części klinicznej Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia zaprosił Profesora Krzysztofa Warzochę i Profesor Ewę Lech-Marańdę z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Unikalne dane epidemiologiczne dotyczące PBL zostały przygotowane przez Doktor Joannę Didkowską oraz Doktor Urszulę Wojciechowską z Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut. Bardzo ważny głos pacjentów został przedstawiony przez Dr n. farm. Leszka Borkowskiego, reprezentującego Fundację Razem w Chorobie oraz Konsylium Pacjentów z Nowotworami Krwi.

Do recenzji raportu zaproszono Profesora Wiesława Jędrzejczaka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii, Profesora Dariusza Wołowca, byłego Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii oraz Profesora Tadeusza Robaka, Prezesa Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Szczególne podziękowania za otrzymane dane dotyczące finansowania świadczeń w zakresie przewlekłej białaczki limfocytowej kierowane są do Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia.

Autorzy raportu mają nadzieję, że publikacja będzie podstawą do rzeczowej dyskusji nad optymalizacją opieki nad chorymi z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce.

-
1. Wcześniejsze raporty IZWOZ to m.in.: Stan opieki reumatologicznej w Polsce; Skutki ustawy refundacyjnej w zakresie programów lekowych, ze szczególnym uwzględnieniem programu stosowanego w leczeniu RZS; Analiza prawna regulacji dotyczących grup limitowych; Analiza dostępności do leczenia onkologicznego oraz finansowania świadczeń z zakresu chemioterapii ze szczególnym uwzględnieniem nowych terapii onkologicznych; Udary mózgu - konsekwencje społeczne i ekonomiczne; Toczeń Rumieniowaty Układowy (TRU) - charakterystyka populacji leczonej, obciążenie systemu finansów publicznych oraz aspekty ekonomiczne związane z chorobą, ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących modelu optymalnego zarządzania chorobą; Ustawa o działalności leczniczej - podsumowanie dwóch lat funkcjonowania. Próba oceny skutków działalności; Ekonomiczne aspekty skutków picia alkoholu w Europie i w Polsce; Niewydolność serca-analiza kosztów ekonomicznych i społecznych; Finansowanie świadczeń z zakresu radioterapii w latach 2011-2013; Cukrzyca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych; Przewlekła obturacyjna choroba płuc-analiza kosztów ekonomicznych i społecznych; Depresja-skutki społeczno - ekonomiczne; Choroby alergiczne - analiza finansowania świadczeń zdrowotnych i społecznych; Choroba Parkinsona-analiza kosztów ekonomicznych i społecznych; Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce. Biała Księga; Schizofrenia- skutki społeczno-ekonomiczne; Wirusowe zapalenie wątroby typu C - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych; Hematologia onkologiczna - aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe; Samoistne włóknienie płuc – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą. Biała Księga; Mechanizmy wczesnego dostępu do leków innowacyjnych na świecie ze szczególnym uwzględnieniem terapii onkologicznych: Kierunki zmian; Stwardnienie rozsiane – zarządzanie chorobą. Propozycje rozwiązań problemów.

2. PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA – ASPEKTY KLINICZNE I POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda^{1,2}, Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha¹

1. *Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie*

2. *Klinika Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie*

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, chronic lymphocytic leukemia) jest najczęstszym typem białaczki w krajach zachodnich, z zachorowalnością wynoszącą 4,2/100000/rok. U osób w wieku powyżej 80 lat zachorowalność wzrasta nawet do ponad 30/100000/rok. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 72 lata. Około 10 proc. chorych jest w wieku poniżej 55 lat [1]. W ostatnich latach dokonał się istotny postęp zarówno w poznaniu biologii CLL, jak i nowych jej metod leczenia.

2.1. Objawy kliniczne i rozpoznanie

Przebieg kliniczny CLL jest bardzo różnorodny, co wynika z jej dużej heterogenności biologicznej. Około 30 proc. chorych w chwili rozpoznania nie ma żadnych objawów choroby i zgłasza się do lekarza wyłącznie z powodu limfocytozy wykrytej w morfologii krwi obwodowej, zleconej jako rutynowe badanie kontrolne. U pozostałych chorych na CLL objawy – zależnie od zaawansowania choroby – mogą być różne i niespecyficzne, w tym przede wszystkim występuje uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony, wątroby, niedokrwistość i małopłytkowość [2, 3].

Przewlekłą białaczkę limfocytową rozpoznaje się na podstawie badania morfologii krwi obwodowej, w której stwierdza się monoklonalną limfocytozę B-komórkową trwającą co najmniej 3 miesiące o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub – bez względu na wysokość limfocytozy we krwi obwodowej, kiedy występuje cytopenia wtórna do zajęcia szpiku przez komórki białaczkowe. Klonalność limfocytozy należy potwierdzić badaniem immunofenotypowym za pomocą cytometrii przepływowej poprzez wykazanie obecności na powierzchni komórek białaczkowych antygenów CD19, CD20, CD5, CD23 i łańcuchów lekkich lambda lub kappa. Badanie szpiku nie jest konieczne do rozpoznania, ale może być niezbędne do wyjaśnienia przyczyn cytopenii we krwi obwodowej oraz oceny skuteczności leczenia, w tym przede wszystkim spełnienia kryteriów całkowitej remisji. Biopsja węzłów chłonnych wskazana jest jedynie w przypadkach zaistnienia wątpliwości diagnostycznych lub podejrzenia transformacji chłoniakowej [1-4].

Najistotniejszym parametrem decydującym o rozpoczęciu leczenia jest stopień zaawansowania klinicznego CLL oceniany według klasyfikacji Rai lub Binet. Wyróżniają one wczesny okres choroby (Rai 0 lub Binet A), pośredni (Rai I–II lub Binet B) i zaawansowany (Rai III–IV lub Binet C). W celu przeprowadzenia klinicznej oceny stopnia zaawansowania choroby u każdego chorego na CLL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe. Wśród badań laboratoryjnych zaleca się wykonanie morfologii krwi obwodowej wraz ze wzorem odsetkowym krwinek białych i oceną rozmazu, biochemicznych parametrów wydolności wątroby i nerek, w tym klirens kreatyniny i aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, lactate dehydrogenase), stężenia immunoglobulin, odczynu Coombsa oraz wirusologicznej oceny zakażeń, w tym HBV (hepatitis B virus), HCV (hepatitis C virus) przed planowaną immunochemioterapią. Badania obrazowe, takie jak badanie ultrasonograficzne czy tomografia komputerowa, umożliwiają wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji zmian chorobowych niedostępnych w badaniu przedmiotowym [1-4]. Należy podkreślić, że standard diagnostyczny u chorych na CLL powinien zawierać także ocenę del 17p i mutacji *TP53*.

2.2. Nowe czynniki rokownicze w terapii CLL

W ostatnich latach ustalono szereg czynników rokowniczych, które stały się podstawą opracowania nowych strategii terapeutycznych. Należą do nich markery immunofenotypowe (ZAP-70 i CD38) oceniane za pomocą

cytometrii przepływowej, stan hipermutacji somatycznej genów IgHV i aberracje cytogenetyczne w komórkach białaczkowych, takie jak delecja 13q14, delecja 11q, trisomia chromosomu 12. i delecja 17p, w przebiegu której dochodzi do mono- lub biallelicznej utraty *TP53* i oporności na chemioterapię. Stwierdzenie nieprawidłowości cytogenetycznych u chorych na CLL jest nie tylko ważną wskazówką rokowniczą i służącą monitorowaniu choroby resztkowej, ale w przypadku delecji lub mutacji genu *TP53* może także stanowić ważny parametr służący do wyboru optymalnej metody leczenia. Ocena wymienionych nieprawidłowości genetycznych, zwłaszcza w zakresie del17p, powinna być przeprowadzona za pomocą cytogenetycznej metody prążkowej lub analizy FISH (fluorescent in situ hybridization) i powinna obejmować wszystkich chorych rozpoczynających leczenie. Pozostałe biomarkery rokownicze, w tym del13q14, del11q, trisomia chromosomu 12., stan hipermutacji *IgVH*, oraz ekspresja ZAP-70 i CD38, nie mają większego znaczenia praktycznego i tym samym ich ocena nie jest obligatoryjna. Podobnie nie są obecnie dostępne wystandaryzowane testy i metody oceny stanu mutacji genu *TP53*, dlatego parametr ten, choć wydaje się bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia, nie jest rutynowo oceniany [1-4].

2.3. Leczenie CLL

U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, complete remission), wydłużenie czasu jej trwania (PFS, progression-free survival) i całkowitego czasu przeżycia (OS, overall survival).

W każdym przypadku nowo rozpoznanej CLL należy przed rozpoczęciem leczenia nie tylko precyzyjnie określić stan zaawansowania klinicznego i czynniki rokownicze, ale także cele terapeutyczne, które chce się osiągnąć u danego pacjenta, aby postępowanie to było w sposób optymalny zindywidualizowane.

Chory na CLL, który nie spełnia kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL), może pozostać w obserwacji. W przypadku pojawienia się wskazań do leczenia, jego rodzaj i intensywność powinny być dostosowane do wieku i stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących ocenianych według klasyfikacji CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) lub Charlsona (CCI, Charlson Comorbidity Index) i prawdopodobnej tolerancji planowanej chemio-/immunochemioterapii, klirensu kreatyniny, zaawansowania klinicznego choroby i statusu *TP53* oraz występowania cytopenii obwodowych i powikłań autoimmunohemolitycznych. U osób w podeszłym wieku należy przeprowadzić ocenę występowania chorób towarzyszących według klasyfikacji CIRS-G (CIRS-Geriatrics) lub CCI. U osób starszych (> 75.-80. r.ż.) dodatkowo obligatoryjnie należy przeprowadzić ocenę geriatryczną (CGA, Comprehensive Geriatric Assessment), w tym funkcjonalną (ADL, activities of daily living). W większości badań klinicznych wykazano, że im lepsza była początkowa odpowiedź na leczenie cytoredukcyjne, mierzona m.in. odsetkiem uzyskanych CR i jakością minimalnej choroby resztkowej (MRD, minimal residual disease), tym korzystniejsze były odległe efekty terapii i rokowanie. Z tego powodu zaleca się, że gdy stan ogólny chorego pozwala na realizację immunochemioterapii w pełnych dawkach, celem leczenia powinno być uzyskanie CR i maksymalne wydłużenie PFS i OS, bez względu na wiek [2-4].

Według rekomendacji European Society for Medical Oncology (ESMO) [1] oraz Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) i PALG [3] u chorych na CLL w dobrym stanie ogólnym (fit) oraz bez obecności delecji 17p (del17p) i bez mutacji *TP53* jako leczenie pierwszej linii zaleca się immunochemioterapię opartą na schemacie FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Wykazano, że immunochemioterapia FCR istotnie wydłuża PFS i OS w porównaniu do chemioterapii FC [5]. U chorych starszych, w dobrym stanie ogólnym, ale z infekcjami w wywiadzie lub obniżonym klirensiem kreatyniny należy rozważyć leczenie oparte o schemat R-B (rytuksymab, bendamustyna) [6]. Z kolei u chorych w gorszym stanie ogólnym (less fit), z istotnymi chorobami współistniejącymi (wskaźnik CIRS > 6) lub obniżonym klirensiem kreatyniny zaleca się leczenie chlorambucylem w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, takimi jak rytuksymab, obinutuzumab (rejestracja EMA w 2014 r.) czy ofatumumab (rejestracja EMA w 2010 r.). Skojarzone leczenie chlorambucylem z przeciwciałami anti-CD20 wydłuża PFS i w związku z tym powinno stanowić standardową metodę leczenia [1]. W bezpośrednim

porównaniu terapii skojarzonych opartych na chlorambucylu obserwowano korzystny efekt obinutuzumabu w porównaniu z rytuksymabem w odniesieniu do PFS, odsetka CR i remisji bez cech choroby resztkowej, wydłużenie OS nie osiągnęło znamienności statystycznej [7]. W lipcu 2016 r. Minister Zdrowia wydał decyzję o refundacji leczenia obinutuzumabem w połączeniu z chlorambucylem w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”. Należy podkreślić, że według zaktualizowanych w 2016 r. zaleceń ESMO [8] również nowy inhibitor receptora B-komórkowego (BCR, B-cell receptor) – ibrutynib jest rekomendowany u chorych less fit w leczeniu pierwszej linii.

Z kolei u chorych na CLL z del17p lub mutacją **TP53** rokowanie jest złe, nawet po zastosowaniu schematu FCR, dlatego też ESMO [1] zaleca u takich pacjentów leczenie ibrutynibem w monoterapii zarówno w pierwszej linii, jak i w nawrocie choroby (rejestracja EMA w 2014 r.) lub idelalizybem w połączeniu z rytuksymabem u chorych z nawrotem/opornością CLL (rejestracja EMA w 2014 r.), a także u chorych nieleczonych, jeśli istnieją przeciwwskazania do ibrutynibu [8]. U chorych młodszych, w dobrym stanie ogólnym, którzy odpowiadają na leczenie inhibitorami BCR można rozważyć przeprowadzenie przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia CLL. Z kolei u chorych w gorszym stanie ogólnym, a także u chorych starszych należy kontynuować leczenie inhibitorami BCR do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W przypadku nawrotu/progresji CLL leczenie pierwszej linii można powtórzyć, jeśli nawrót lub progresja choroby wstąpiły co najmniej 24-36 miesięcy od rozpoczęcia immunochemioterapii i jeśli wykluczono del17p i mutacje **TP53**. Jeśli do nawrotu/progresji doszło w ciągu 24-36 miesięcy od rozpoczęcia immunochemioterapii lub jeśli choroba jest oporna na leczenie, należy zmienić schemat terapii [1]. W pierwszej kolejności należy choremu proponować udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami. Opcje leczenia u chorych w dobrym stanie ogólnym obejmują również stosowanie inhibitorów BCR, tj. ibrutynibu w monoterapii lub idelalizybu w połączeniu z rytuksymabem, a u chorych młodych należy rozważyć allo-HSCT po uzyskaniu odpowiedzi na zastosowane leczenie. U chorych w gorszym stanie ogólnym można stosować bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem, zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR (tzw. schemat FCR-Lite) [1]. W badaniu Resonate u chorych z nawrotem/progresją CLL zastosowanie ibrutynibu umożliwiło uzyskanie istotnie większego odsetka odpowiedzi, istotnie dłuższego PFS i OS w porównaniu do chorych leczonych ofatumumabem [9]. Podobnie, u chorych leczonych idelalizybem i rytuksymabem z powodu progresji CLL obserwowano istotnie większy odsetek odpowiedzi, istotnie dłuższe PFS i OS w porównaniu do monoterapii rytuksymabem [10].

Nowym lekiem, który można zastosować na CLL u chorych z delecją 17p jest wenetoklaks – doustny, selektywny inhibitor BCL-2. Wenetoklaks uzyskał w kwietniu 2016 r. rejestrację Food and Drug Administration (FDA) w leczeniu chorych na CLL z delecją 17p, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia [11].

W latach 2010-2016 Europejska Agencja Leków (EMA, European Medicines Agency) zarejestrowała siedem nowych cząsteczek do leczenia chorych na CLL w pierwszej linii bądź w nawrocie/progresji choroby, tj. bendamustynę, rytuksymab, obinutuzumab, idelalizy, ibrutynib, ofatumumab oraz venetoclax (tab. 1) [10]. W Polsce z poniższych leków, w ramach katalogu chemioterapii, refundowane są trzy leki, tj. rytuskymab i bendamustyna, a w ramach programu lekowego refundację od lipca 2016 r. uzyskał obinutuzumab. Należy podkreślić, że Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wydała negatywną opinię odnośnie refundacji inhibitorów BCR w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia. Brak dostępu do ibrutynibu szczególnie w grupie chorych z del17p i/lub mutacją **TP53**, którzy są oporni na standardową immunochemioterapię, uniemożliwia uzyskanie u nich. uniemożliwia uzyskanie u nich remisji choroby.

Tabela 1. Nowe cząsteczki zarejestrowane w Unii Europejskiej w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2010-2016

| Substancja/nazwa | Data rejestracji |
|-------------------------|------------------|
| Venetoclax (Venclyxto) | 05.12.2016 |
| Ofatumumab (Arzerra) | 13.05.2015 |
| Ibrutinib (Imbruvica) | 23.10.2014 |
| Idelalizyb (Zydelig) | 18.09.2014 |
| Obinutuzumab (Gazyvaro) | 24.07.2014 |
| Rituximab (Rituxan) | 28.08.2012 |
| Bendamustine (Levact) | 07.07.2010 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych EMA.

2.4. Rokowanie w CLL

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0 lub Binet A), powyżej 8 lat w okresie pośrednim (Rai I–II lub Binet B) i 6,5 roku w okresie zaawansowanym (Rai III–IV lub Binet C). Jediną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10 proc. chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

Podsumowanie

1. Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, chronic lymphocytic leukemia) jest najczęstszym typem białaczki w krajach zachodnich, z zachorowalnością wynoszącą 4,2/100000/rok. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 72 lata.
2. Przebieg kliniczny CLL jest bardzo różnorodny, co wynika z jej dużej heterogenności biologicznej. Około 30 proc. chorych w chwili rozpoznania nie ma żadnych objawów choroby i nie wymaga leczenia. Najistotniejszym parametrem decydującym o rozpoczęciu leczenia jest stopień zaawansowania klinicznego oceniany według klasyfikacji Rai lub Binet.
3. Według rekomendacji European Society for Medical Oncology (ESMO) u chorych na CLL w dobrym stanie ogólnym oraz bez del17p i bez mutacji *TP53* jako leczenie pierwszej linii zaleca się immunochemioterapię według schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). U chorych starszych, w dobrym stanie ogólnym, ale z infekcjami w wywiadzie lub obniżonym klirensiem kreatyniny zaleca się leczenie oparte o schemat BR (bendamustyna, rytuksymab). Z kolei u chorych w gorszym stanie ogólnym, z istotnymi chorobami współistniejącymi (wskaźnik CIRS > 6), lub obniżonym klirensiem kreatyniny zaleca się leczenie chlorambucylem w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20, takimi jak obinutuzumab, rytuksymab czy ofatumumab.
4. Rokowanie u chorych z del17p lub mutacją *TP53* jest złe, dlatego według zaleceń ESMO należy u takich chorych stosować leczenie nowymi inhibitorami receptora B-komórkowego (BCR, B-cell receptor) – ibrutinibem w monoterapii, zarówno w pierwszej linii, jak i w nawrocie choroby lub idelalizybem u chorych z nawrotem/opornością CLL, a także u chorych nieleczonych, jeśli istnieją przeciwwskazania do ibrutinibu.
5. W latach 2010-2016 Europejska Agencja Leków (EMA, European Medicines Agency) zarejestrowała siedem nowych cząsteczek do leczenia chorych na CLL w pierwszej linii bądź w nawrocie/progresji choroby, tj.

bendamustyna, rytuksymab, obinutuzumab, idelalizyb, ibrutinib i ofatumumab. W Polsce spośród tych nowych leków w ramach katalogu chemioterapii, refundowane są trzy leki, tj. rytuskymab i bendamustyna, a w ramach programu lekowego refundację od lipca 2016 r. uzyskał obinutuzumab.

6. Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego.

Przypisy

1. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Hillmen P., Hallek M., Buske C., ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol.* 2015 Sep., 26 Suppl 5: v78-84.
2. Warzocha K., Przewlekła białaczka limfocytowa, *Onkologia Kliniczna*, t. III. Red. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., Gdańsk, Via Medica 2015: 1173-1191.
3. Robak T., Hus I., Błoński J., Giannopoulos K., Jamrozik K., Roliński J., Smolewski P., Wołowicz D., Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG – CLL, *Acta Haematol Pol* 2016; 47: 169-183.
4. Hus I., Wołowicz D., Przewlekła białaczka limfocytowa. W: *Hematologia*. Red. Robak T., Warzocha K., Gdańsk, Via Medica 2016: 854-867.
5. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A.M., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grünhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P.L., Caligaris-Cappio F., Seymour J.F., Berrebi A., Jäger U., Cazin B., Trneny M., Westermann A., Wendtner C.M., Eichhorst B.F., Staib P., Bühler A., Winkler D., Zenz T., Böttcher S., Ritgen M., Mendila M., Kneba M., Döhner H., Stilgenbauer S., International Group of Investigators, German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet* 2010, 376: 1164-1174.
6. Fischer K., Cramer P., Busch R., Böttcher S., Bahlo J., Schubert J., Pflüger K.H., Schott S., Goede V., Isfort S., von Tresckow J., Fink A.M., Bühler A., Winkler D., Kreuzer K.A., Staib P., Ritgen M., Kneba M., Döhner H., Eichhorst B.F., Hallek M., Stilgenbauer S., Wendtner C.M., Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group, *J Clin Oncol.* 2012, 30: 3209-3216.
7. Goede V., Fischer K., Busch R., Engelke A., Eichhorst B., Wendtner C.M., Chagorova T., de la Serna J., Dilhuydy M.S., Illmer T., Opat S., Owen C.J., Samoylova O., Kreuzer K.A., Stilgenbauer S., Döhner H., Langerak A.W., Ritgen M., Kneba M., Asikanius E., Humphrey K., Wenger M., Hallek M., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions, *N Engl J Med.* 2014, 370: 1101-1110.
8. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Hillmen P., Hallek M., Buske C., ESMO Guidelines Committee. appendix 6: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016 (<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>). *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v143-v144.
9. Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S., Barrientos J.C., Kay N.E., Reddy N.M., Coutre S., Tam C.S., Mulligan S.P., Jaeger U., Devereux S., Barr P.M., Furman R.R., Kipps T.J., Cymbalista F., Pocock C., Thornton P., Caligaris-Cappio F., Robak T., Delgado J., Schuster S.J., Montillo M., Schuh A., de Vos S., Gill D., Bloor A., Dearden C., Moreno C., Jones J.J., Chu A.D., Fardis M., McGreivoy J., Clow F., James D.F., Hillmen P., RESONATE Investigators, Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia, *N Engl J Med.* 2014, 371: 213-223.
10. Furman R.R., Sharman J.P., Coutre S.E., Cheson B.D., Pagel J.M., Hillmen P., Barrientos J.C., Zelenetz A.D., Kipps T.J., Flinn I., Ghia P., Eradat H., Ervin T., Lamanna N., Coiffier B., Pettitt A.R., Ma S., Stilgenbauer S., Cramer P., Aiello M., Johnson D.M., Miller L.L., Li D., Jahn T.M., Dansey R.D., Hallek M., O'Brien S.M., Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia, *N Engl J Med.* 2014, 370: 997-1007.
11. Community register of medicinal products for human use, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/register.htm>, dostęp: 23.05.2016 r.

3. ZACHOROWALNOŚĆ I UMIERALNOŚĆ NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ W POLSCE W LATACH 1999-2013

Dr n. med. Joanna Didkowska, Dr n. med. Urszula Wojciechowska

Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

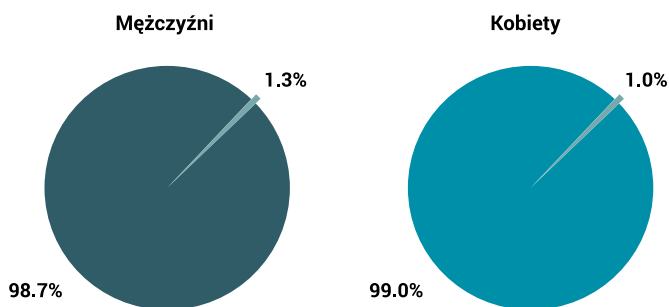
Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest chorobą, która sprawia pewne trudności w opisie epidemiologicznym ze względu na specyfikę X Rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10). CLL powinna być kodowana pod kodem szczegółowym C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) i taka jest praktyka Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Do analizy użyto przypadki zachorowań w latach 1999-2013. W przypadku zgonów kodowanie (prowadzone przez koderów Głównego Urzędu Statystycznego na podstawie kart zgonu) nierzadko ogranicza się do bardzo ogólnego kodu C91 (białaczka limfatyczna) lub do kodu szczegółowego C91.9 (białaczka limfatyczna nieokreślona). Warto mieć na uwadze, że klasyfikacja ICD-10 jest klasyfikacją służącą celom głównie statystycznym, a nie medycznym. Analiza zgonów obejmuje okres 1999-2013. Należy zwrócić uwagę, że w 1999 r. obserwowano więcej zgonów w populacji kobiet, co wydaje się być swego rodzaju artefaktem. W analizie posłużono się współczynnikami standaryzowanymi według populacji świata [1]. Analiza przeżyć została przeprowadzona przy użyciu metody Hakulinena [2, 3].

3.1. Zachorowalność na CLL

Wśród przypadków zgłoszonych do KRN przewlekła białaczka limfocytowa stanowiła w 2013 r. 1,3 proc. wszystkich zachorowań na nowotwory w populacji mężczyzn i 1 proc. zachorowań w populacji kobiet (rys. 1).

Rysunek 1. Udział zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w porównaniu do zachorowań na nowotwory ogółem w Polsce w 2013 r.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

Liczba zachorowań na CLL w latach 1999-2013 wzrosła ponad dwukrotnie: 782 zachorowania w 1999 r. w porównaniu do 1749 w 2013 r., przy czym zjawisko to jest silniej zaznaczone w populacji mężczyzn (tab. 2).

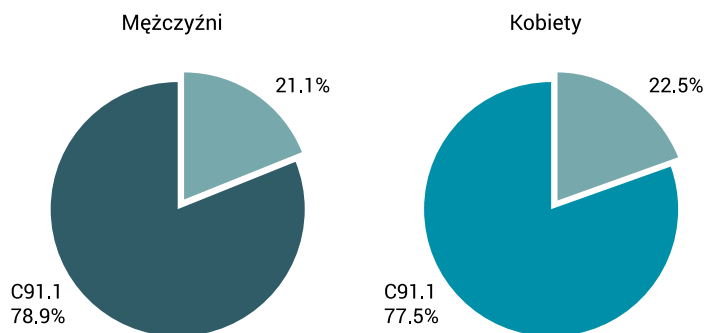
Tabela 2. Liczba zachorowań, współczynnik surowy i standaryzowany zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013

| Rok | Mężczyźni | | | Kobiety | | | Ogółem | | |
|------|-----------|-------------|-------------|---------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|
| | Liczba | Wsp. surowy | Wsp. stand. | Liczba | Wsp. surowy | Wsp. stand. | Liczba | Wsp. surowy | Wsp. stand. |
| 1999 | 402 | 2,1 | 1,7 | 380 | 1,9 | 1,1 | 782 | 2,0 | 1,4 |
| 2000 | 510 | 2,7 | 2,1 | 426 | 2,1 | 1,2 | 936 | 2,4 | 1,6 |
| 2001 | 516 | 2,7 | 2,1 | 400 | 2,0 | 1,1 | 916 | 2,4 | 1,6 |
| 2002 | 547 | 3,0 | 2,2 | 434 | 2,2 | 1,2 | 981 | 2,6 | 1,6 |
| 2003 | 630 | 3,4 | 2,5 | 425 | 2,2 | 1,2 | 1055 | 2,8 | 1,7 |
| 2004 | 658 | 3,6 | 2,6 | 484 | 2,5 | 1,3 | 1142 | 3,0 | 1,8 |
| 2005 | 631 | 3,4 | 2,5 | 495 | 2,5 | 1,3 | 1126 | 3,0 | 1,8 |
| 2006 | 665 | 3,6 | 2,5 | 507 | 2,6 | 1,3 | 1172 | 3,1 | 1,8 |
| 2007 | 671 | 3,6 | 2,5 | 540 | 2,7 | 1,4 | 1211 | 3,2 | 1,9 |
| 2008 | 755 | 4,1 | 2,8 | 581 | 2,9 | 1,4 | 1336 | 3,5 | 2,0 |
| 2009 | 864 | 4,7 | 3,1 | 605 | 3,1 | 1,5 | 1469 | 3,9 | 2,2 |
| 2010 | 705 | 3,8 | 2,5 | 567 | 2,9 | 1,3 | 1272 | 3,3 | 1,8 |
| 2011 | 741 | 4,0 | 2,6 | 493 | 2,5 | 1,1 | 1234 | 3,2 | 1,8 |
| 2012 | 731 | 3,9 | 2,4 | 526 | 2,6 | 1,2 | 1257 | 3,3 | 1,7 |
| 2013 | 992 | 5,3 | 3,3 | 757 | 3,8 | 1,7 | 1749 | 4,5 | 2,4 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

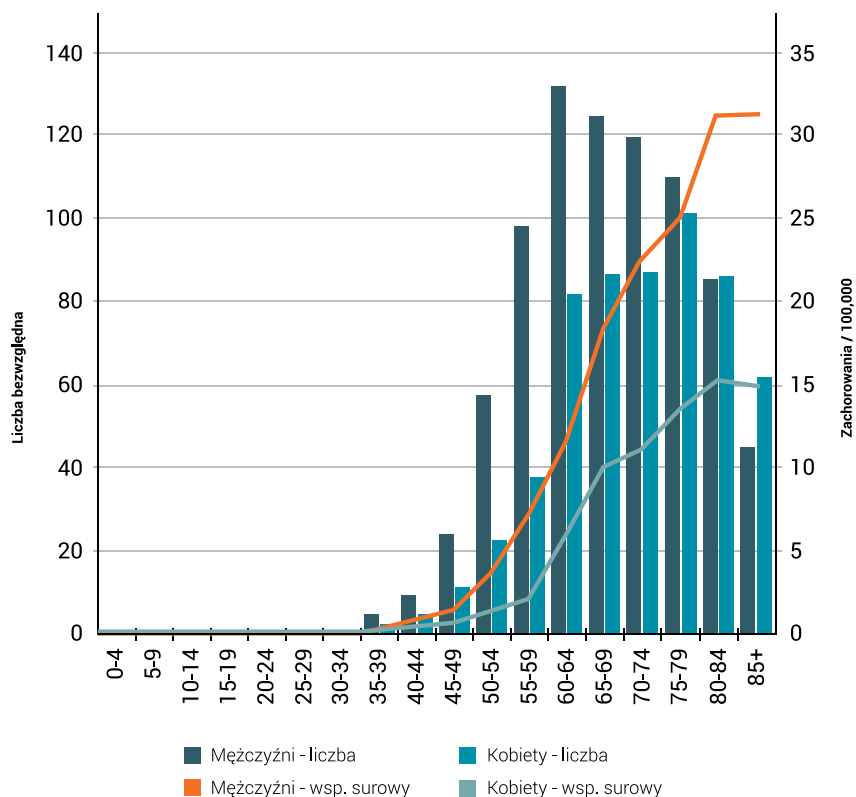
Postać przewlekła białaczki limfocytowej (C91.1) jest najczęstszą formą białaczki limfocytowej (C91) – w 2013 r. stanowiła ona prawie 80 proc. zachorowań u obu płci wśród wszystkich białaczek limfocytowych (C91) (rys. 2).

Rysunek 2. Udział zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w innych białaczkach limfocytowych w Polsce w 2013 r.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

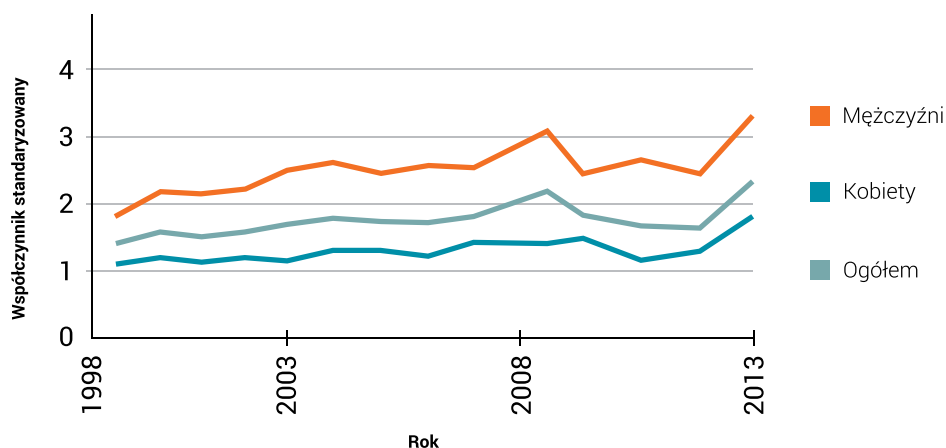
Rysunek 3. Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową w zależności od wieku w Polsce w latach 2011-2013



Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

Przewlekła białaczka limfocytowa występuje przede wszystkim u osób dorosłych (mediana wieku zachorowania wynosi ponad 70 lat), zaledwie ok. 10 proc. zachorowań następuje przed 50 rokiem życia. Najwięcej zachorowań mężczyzn występowało w Polsce między 60 a 79 r.ż., u kobiet między 65 a 84 r.ż. Współczynniki zachorowalności na CLL są dwukrotnie wyższe u mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych. Natomiast liczba zachorowań jest wyższa u mężczyzn do 75 r.ż., a w starszych grupach wieku jest podobna u obu płci.

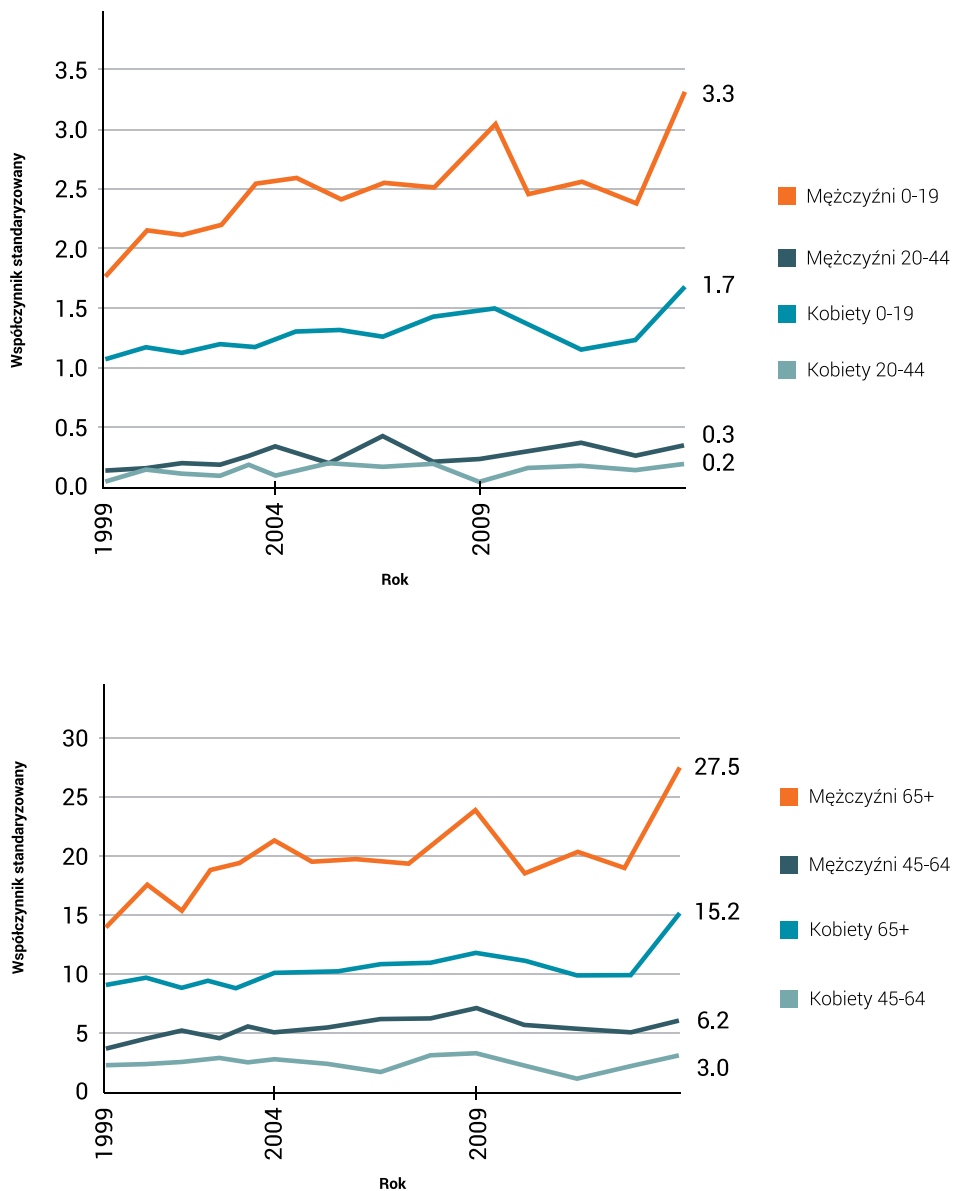
Rysunek 4. Trendy zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013



Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfatyczną charakteryzuje rosnący trend w populacji mężczyzn i kobiet (rys. 4). Wartość współczynnika zachorowalności w latach 1999-2013 wzrosła o ponad 150 proc. u obu płci osiągając u mężczyzn poziom 3,3/105, a u kobiet 1,7/105. Wzrost zachorowalności obserwuje się również we wszystkich grupach wiekowych (rys. 5). Tempo wzrostu zachorowalności mężczyzn w grupach wiekowych jest wyższe niż kobiet.

Rysunek 5. Trendy zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w wybranych grupach wieku w Polsce w latach 1999-2013



Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

3.2. Umieralność na przewlekłą białaczkę limfocytową

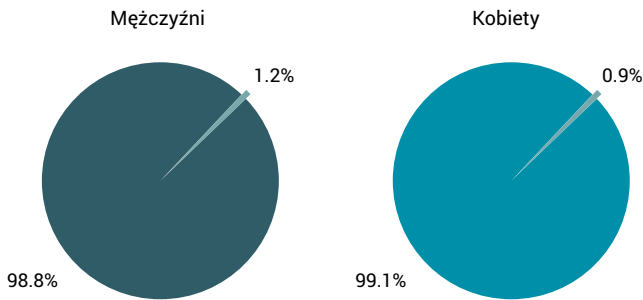
Przewlekła białaczka limfocytowa stanowiła w Polsce w 2013 r. 1,2 proc. zgonów nowotworowych mężczyzn i 0,9 proc. zgonów na nowotwory wśród kobiet (rys. 6). Liczba zgonów mężczyzn na CLL w latach 1999-2013 wzrosła około dwukrotnie: 299 zgonów w 1999 r. wobec 604 w 2013 r. (tab. 3). Dane dotyczące zgonów kobiet z powodu CLL w 1999 r. należy traktować z ostrożnością i wobec tego zasadne wydaje się przyjęcie 2000 r. jako roku bazowego. W latach 2000-2013 liczba zgonów kobiet wzrosła o około 75 proc. (217 wobec 384).

Tabela 3. Liczba zgonów, współczynnik surowy i standaryzowany umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013

| Rok | Mężczyźni | | | Kobiety | | | Ogółem | | |
|------|-----------|-------------|-------------|---------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|
| | Liczba | Wsp. surowy | Wsp. stand. | Liczba | Wsp. surowy | Wsp. stand. | Liczba | Wsp. surowy | Wsp. stand. |
| 1999 | 299 | 1,6 | 1,3 | 507 | 2,6 | 1,4 | 806 | 2,1 | 1,3 |
| 2000 | 328 | 1,7 | 1,4 | 217 | 1,1 | 0,6 | 545 | 1,4 | 0,9 |
| 2001 | 356 | 1,9 | 1,4 | 263 | 1,3 | 0,7 | 619 | 1,6 | 1,0 |
| 2002 | 365 | 2,0 | 1,5 | 242 | 1,2 | 0,6 | 607 | 1,6 | 1,0 |
| 2003 | 400 | 2,2 | 1,6 | 290 | 1,5 | 0,7 | 690 | 1,8 | 1,1 |
| 2004 | 388 | 2,1 | 1,4 | 248 | 1,3 | 0,6 | 636 | 1,7 | 0,9 |
| 2005 | 412 | 2,2 | 1,6 | 279 | 1,4 | 0,6 | 691 | 1,8 | 1,0 |
| 2006 | 452 | 2,5 | 1,6 | 304 | 1,5 | 0,7 | 756 | 2,0 | 1,1 |
| 2007 | 427 | 2,3 | 1,5 | 333 | 1,7 | 0,7 | 760 | 2,0 | 1,0 |
| 2008 | 479 | 2,6 | 1,6 | 351 | 1,8 | 0,7 | 830 | 2,2 | 1,1 |
| 2009 | 493 | 2,7 | 1,7 | 382 | 1,9 | 0,8 | 875 | 2,3 | 1,2 |
| 2010 | 499 | 2,7 | 1,7 | 362 | 1,8 | 0,7 | 861 | 2,2 | 1,1 |
| 2011 | 538 | 2,9 | 1,8 | 355 | 1,8 | 0,7 | 893 | 2,3 | 1,1 |
| 2012 | 524 | 2,8 | 1,6 | 413 | 2,1 | 0,8 | 937 | 2,4 | 1,1 |
| 2013 | 604 | 3,2 | 1,8 | 384 | 1,9 | 0,7 | 988 | 2,6 | 1,2 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

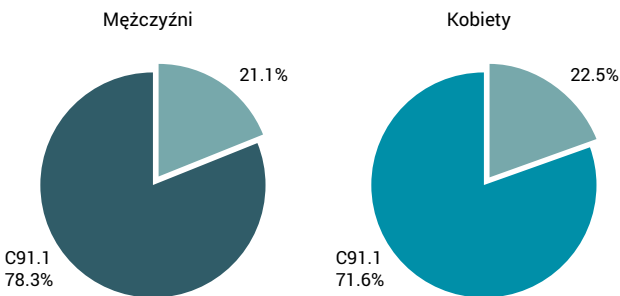
Rysunek 6. Udział zgonów na przewlekłą białaczkę limfocytową w zgonach nowotworowych ogółem w Polsce w 2013 r.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

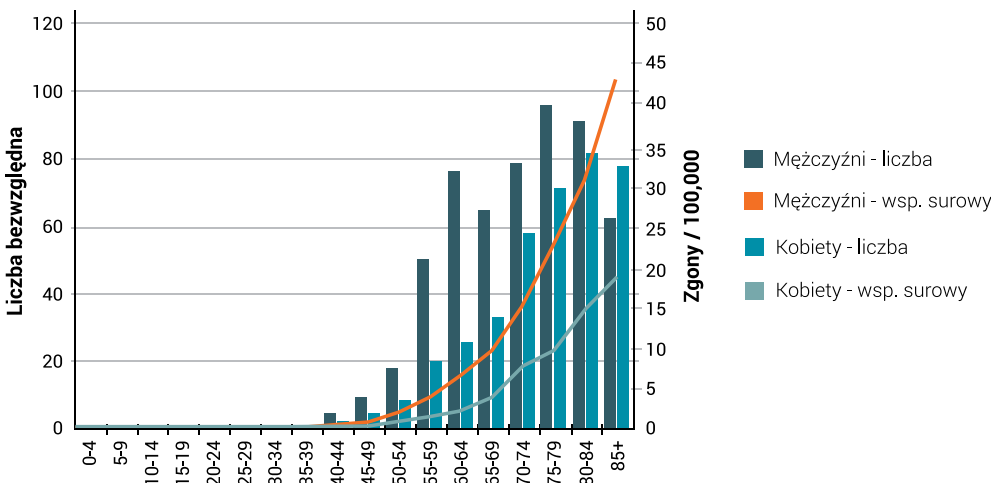
Podobnie jak w przypadku zachorowań, przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) stanowiła w 2013 r. około 80 proc. zgonów z powodu wszystkich typów białacek limfocytowych (C91) (rys. 7). Liczba zgonów z powodu CLL wzrasta z wiekiem u obu płci. Zgony przed 50 r. ż. występują bardzo rzadko. Umieralność wzrasta z wiekiem osiągając najwyższe wartości w najstarszych grupach wieku (rys. 8). Znacząco wyższą umieralność obserwuje się u mężczyzn w porównaniu do kobiet.

Rysunek 7. Udział zgonów na przewlekłą białaczkę limfocytową w innych białaczkach limfocytowych w Polsce w 2013 r.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

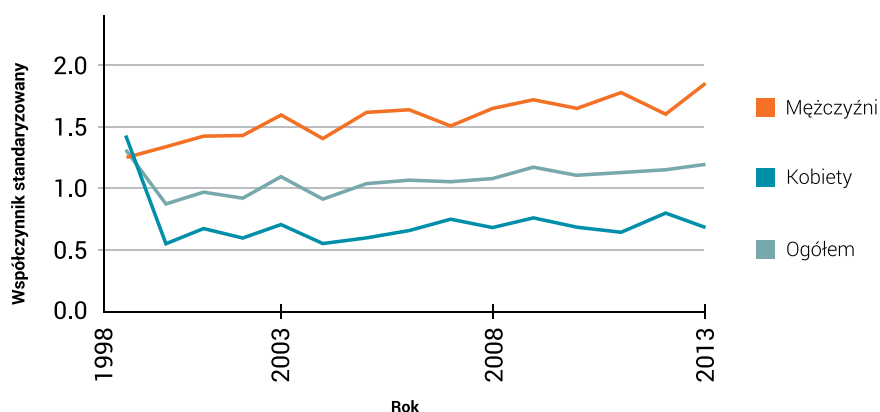
Rysunek 8. Umieralność na przewlekłą białaczkę limfocytową w zależności od wieku w Polsce w latach 2011-2013



Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

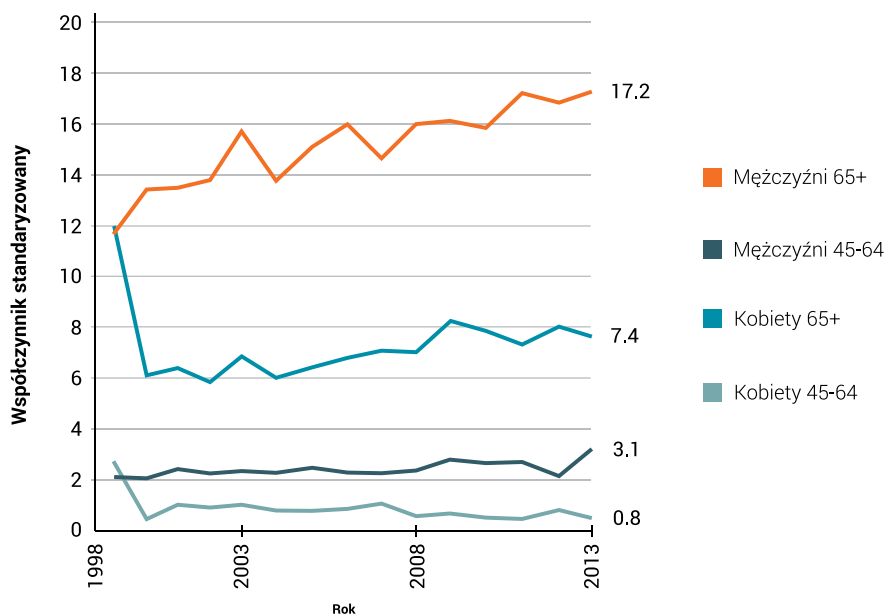
Umieralność mężczyzn z powodu CLL wzrastała w Polsce w obserwowanym okresie, z 1,4/105 w 2000 r. do 1,8/105 w 2013 r. Trend umieralności kobiet w okresie 2000-2013 nie wykazywał znaczących zmian, 0,6-0,8/105 (rys. 9). Wśród osób w średnim wieku umieralność pozostawała na stałym poziomie u obu płci, natomiast u osób powyżej 65 r. ż. notuje się wzrost umieralności u obu płci, przy czym wyraźnie większy u mężczyzn.

Rysunek 9. Trendy umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013



Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

Rysunek 10. Trendy umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową w wybranych grupach wieku w Polsce w latach 1999-2013

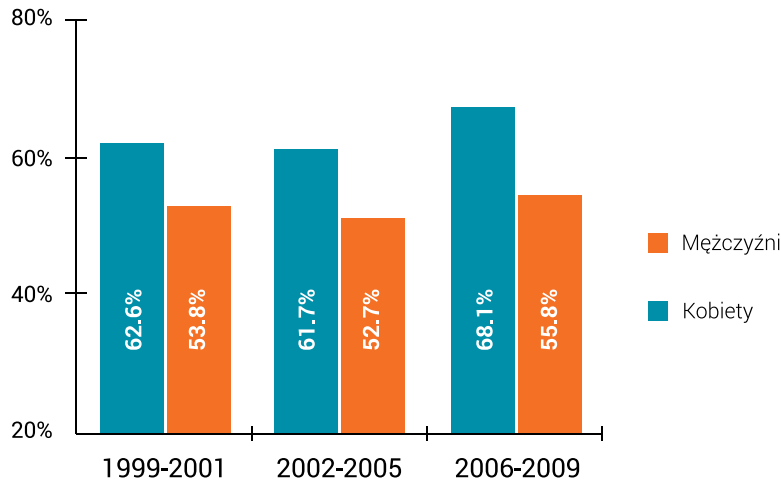


Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

3.3. Wskaźniki przeżyć chorych na CLL

Standaryzowane względne wskaźniki 5-letnich przeżyć chorych na CLL w ciągu pierwszej dekady XXI wieku znacząco się poprawiły, szczególnie wśród kobiet. Wskaźniki te wzrosły wśród kobiet chorych na CLL o ponad 5 punktów procentowych (p.p.), w latach 2006-2009 osiągając ponad 68 proc. U mężczyzn obserwowano wzrost o 2 p.p., a wskaźnik ten wynosił 55,8 proc. Różnica wskaźników przeżyć między płciami w ostatnim analizowanym okresie wzrosła z 9 p.p. w latach 1999-2001 i 2002-2005 do ponad 12 p.p. w latach 2006-2009.

Rysunek 11. Standaryzowane względne wskaźniki przeżyć 5-letnich w Polsce w latach 1999-2009



Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

Podsumowanie

1. Wśród przypadków zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) stanowiła w 2013 r. 1,3 proc. wszystkich zachorowań na nowotwory w populacji mężczyzn i 1 proc. zachorowań w populacji kobiet.
2. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) w latach 1999-2013 wzrosła ponad dwukrotnie: 782 zachorowania w 1999 r. wobec 1749 w 2013 r., przy czym zjawisko to jest silnie zaznaczone w populacji mężczyzn.
3. Postać przewlekła białaczki limfocytowej (C91.1) jest najczęstszą formą białaczki limfocytowej (C91). W 2013 r. stanowiła ona prawie 80 proc. zachorowań u obu płci wśród wszystkich białaczek limfocytowych (C91).
4. Przewlekła białaczka limfocytowa występuje przede wszystkim u osób dorosłych (mediana wieku zachorowania wynosi ponad 70 lat), zaledwie ok. 10 proc. zachorowań następuje przed 50 r.ż. Najwięcej zachorowań mężczyzn występowało w Polsce między 60 a 79 r.ż., u kobiet między 65 a 84 r.ż. Zachorowalność na CLL jest znacząco wyższa u mężczyzn w każdej grupie wiekowej do 75 roku życia.
5. Przewlekła białaczka limfocytowa stanowiła w Polsce w 2013 r. 1,2 proc. zgonów nowotworowych mężczyzn i 0,9 proc. zgonów na nowotwory kobiet. Liczba zgonów mężczyzn na CLL w latach 1999-2013 wzrosła około dwukrotnie: 299 zgonów w 1999 r. wobec 604 w 2013 r. W latach 2000-2013 liczba zgonów kobiet wzrosła o około 75 proc. (217 wobec 384).
6. Podobnie jak w przypadku zachorowań przewlekła białaczka limfocytowa stanowiła w 2013 r. około 80 proc. zgonów z powodu wszystkich typów białaczek limfocytowych. Liczba zgonów z powodu CLL wzrasta z wiekiem u obu płci. Zgony przed 50 r.ż. występują bardzo rzadko. Umieralność wzrasta z wiekiem osiągając najwyższe wartości w najstarszych grupach wieku. Znacząco wyższą umieralność przed 80 r.ż. obserwuje się we wszystkich grupach wiekowych u mężczyzn w porównaniu do kobiet.
7. Standaryzowane względne wskaźniki 5-letnich przeżyć chorych na CLL w ciągu pierwszej dekady XXI wieku znacząco się poprawiły, szczególnie wśród kobiet. Wskaźniki te wzrosły wśród kobiet chorych na CLL o ponad 5 punktów procentowych (p.p.), w latach 2006-2009 osiągając ponad 68 proc. U mężczyzn obserwowano wzrost o 2 p.p., a wskaźnik ten wynosił 55,8 proc.

Przypisy

1. Doll R., Muir C., Waterhouse J. (eds), Cancer incidence in five continents, Vol.2 IARC, Lyon 1970.
2. Hakulinen T., Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal, Biometrics 1982; 38: 933–942.
3. Corazziari I., Quinn M., Capocaccia R., Standard cancer patient population for age standardising survival ratios, Eur J Cancer 2004; 40(15): 2307–2316.

4. WYDATKI NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA TYTUŁEM FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ MEDYCZNYCH U CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ W POLSCE W LATACH 2013-2015³

3. Materiał przygotowany na bazie danych i analiz przedstawionych w rozdziale oczekuje na publikację w Hematologii

Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA^{1,2}, Dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka¹

1. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego

2. Zakład Promocji Zdrowia i Szkolenia Podyplomowego Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Polskiego Zakładu Higieny

4.1. Materiał i metody

Analizie poddano dane sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia za lata 2013-2015. Dane dotyczyły liczby pacjentów i liczby hospitalizacji, wartości zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 wg rodzajów świadczeń, wieku oraz w podziale na województwa. Zastosowano również metodę kalkulacji wskaźnika per capita, który obrazuje wydatki NFZ w przeliczeniu na mieszkańca poszczególnych województw. W obliczeniach użyto dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2015 r. [1].

4.2. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015

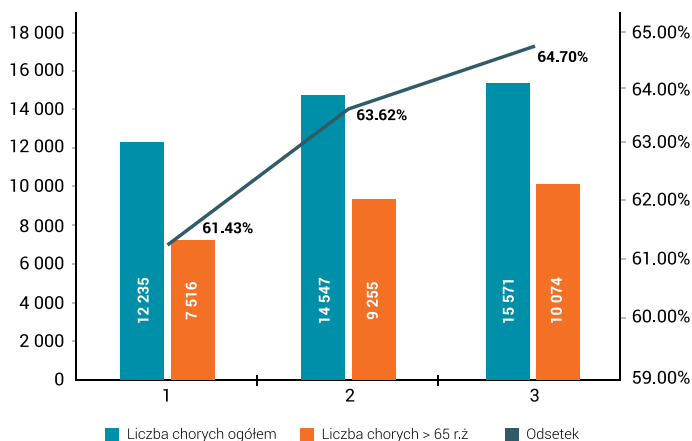
W 2013 r. liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 w ramach kontraktów NFZ wyniosła 12 235 (z czego 61,43 proc. tj. 7 516 chorych > 65 r.ż.), w 2014 r. 14 547 (z czego 63,62 proc., tj. 9 255 chorych > 65 r.ż.), natomiast w 2015 r. 15 571 osób (z czego 64,70 proc., tj. 10 074 chorych > 65 r.ż.). Odnotowano więc trend wzrostowy w zakresie liczby leczonych chorych, jak i odsetka chorych powyżej 65 r.ż.

Tabela 4. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem liczby i odsetka chorych powyżej 65 r.ż.

| Rok realizacji | Liczba chorych ogółem | Liczba chorych > 65 r.ż. | Odsetek chorych > 65 r.ż. |
|----------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|
| 2013 | 12 235 | 7 516 | 61,43% |
| 2014 | 14 547 | 9 255 | 63,62% |
| 2015 | 15 571 | 10 074 | 64,70% |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Rysunek 12. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem liczby i odsetka chorych powyżej 65 r.ż.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

4.3. Wartość i rodzaj rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015

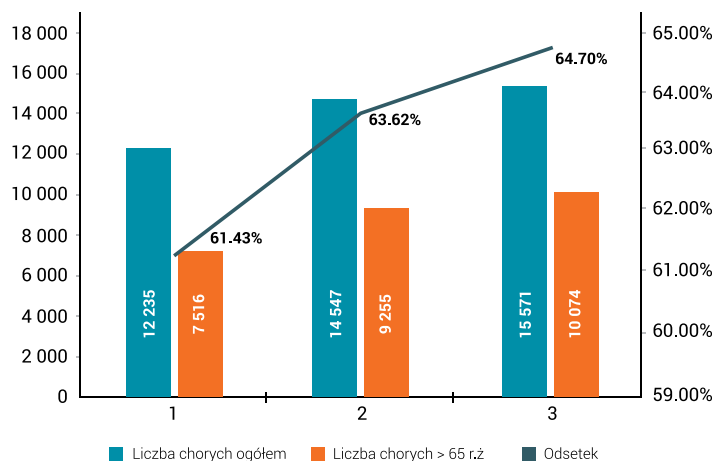
Narodowy Fundusz Zdrowia rozliczył w 2013 r. procedury medyczne w rozpoznaniu C91.1 na kwotę 45 924 521,04 zł, w 2014 r. – 48 238 591,77 zł, a w 2015 r. – 53 578 946,05 zł. W latach 2013-2015 odnotowano więc trend wzrostowy w zakresie wartości zrealizowanych procedur z rozpoznaniem C91.1 ogółem, jak i odsetka wartości zrealizowanych procedur z rozpoznaniem C91.1 u chorych > 65 r.ż.

Tabela 5. Wartość rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem wartości procedur i odsetka chorych powyżej 65 r.ż.

| Rok realizacji | Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych (zł) | Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych chorych > 65 r.ż. (zł) | Odsetek chorych >65 r.ż. |
|----------------|---|---|--------------------------|
| 2013 | 45 924 521,04 | 20 570 806,92 | 45% |
| 2014 | 48 238 591,77 | 23 587 499,87 | 49% |
| 2015 | 53 578 946,05 | 27 498 004,46 | 51% |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Rysunek 13. Wartość rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem wartości procedur i odsetka chorych powyżej 65 r.ż.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Biorąc pod uwagę rodzaj świadczeń rozliczanych przez NFZ, najwięcej chorych z rozpoznaniem C91.1 było leczonych w trybie ambulatoryjnym. W 2013 r. ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne zostały udzielone 10 217 chorym (68,10 proc. ogółu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową), w 2014 r. – 12 589 chorym (71,31 proc. ogółu chorych), a w 2015 r. – 13 512 chorym (69,07 proc. ogółu chorych). Leczenie szpitalne było drugim co do częstości rodzajem świadczeń rozliczonych przez NFZ w zakresie leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. W 2013 r. hospitalizowano 3 891 chorych (25,94 proc. ogółu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową), w 2014 r. – 4 122 chorych (23,35 proc. ogółu chorych), a w 2015 r. – 4 446 chorych (22,73 proc. ogółu chorych).

Tabela 6. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w latach 2013-2015 wg rodzajów świadczeń NFZ

| Rok | Rodzaj świadczeń | Liczba chorych | Odsetek |
|------|---|----------------|---------|
| 2013 | Podstawowa opieka zdrowotna | 894 | 5,96 % |
| | Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne | 10 217 | 68,10 % |
| | Leczenie szpitalne | 3 891 | 25,94 % |
| 2014 | Podstawowa opieka zdrowotna | 1 174 | 6,65 % |
| | Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne | 12 589 | 71,31 % |
| | Leczenie szpitalne | 4 122 | 23,35 % |
| 2015 | Podstawowa opieka zdrowotna | 1 606 | 8,21 % |
| | Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne | 13 512 | 69,07 % |
| | Leczenie szpitalne | 4 446 | 22,73 % |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Pod względem wartości i rodzaju rozliczonych świadczeń u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, najwięcej środków NFZ przeznaczono na leczenie szpitalne. W 2013 r. na leczenie szpitalne NFZ wydał 42 730 227,24 zł, co stanowiło 94,26 proc. ogółu wydatków NFZ na leczenie chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. W 2014 r. była to kwota 44 212 931,85 zł (93,18 proc. ogółu wydatków), a w 2015 r. – 47 132 981,75 zł (93,05 proc. ogółu wydatków). Drugim pod względem kosztocłonności rodzajem świadczeń u chorych z rozpoznaniem C91.1 były ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne. W 2013 r. kosztowały NFZ 2 603 901,90 zł, co stanowiło 5,74 proc. ogółu wydatków NFZ na leczenie chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. W 2014 r. była to kwota 3 235 962,77 zł (6,82 proc. ogółu wydatków), a w 2015 r. – 3 517 189,43 zł (6,94 proc. ogółu wydatków).

Tabela 7. Wartość i odsetek rodzajów świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2013-2015 u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej C91.1

| Rok | Rodzaj świadczeń | Wartość uznanych jednostek rozliczeniowych (zł) | Odsetek |
|------|---|---|---------|
| 2013 | Podstawowa opieka zdrowotna | 180,00 | 0,00 % |
| | Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne | 2 603 901,90 | 5,74 % |
| | Leczenie szpitalne | 42 730 227,24 | 94,26 % |
| 2014 | Podstawowa opieka zdrowotna | 60,00 | 0,00 % |
| | Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne | 3 235 962,77 | 6,82 % |
| | Leczenie szpitalne | 44 212 931,85 | 93,18 % |
| 2015 | Podstawowa opieka zdrowotna | 3 940,00 | 0,01 % |
| | Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne | 3 517 189,43 | 6,94 % |
| | Leczenie szpitalne | 47 132 981,75 | 93,05 % |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

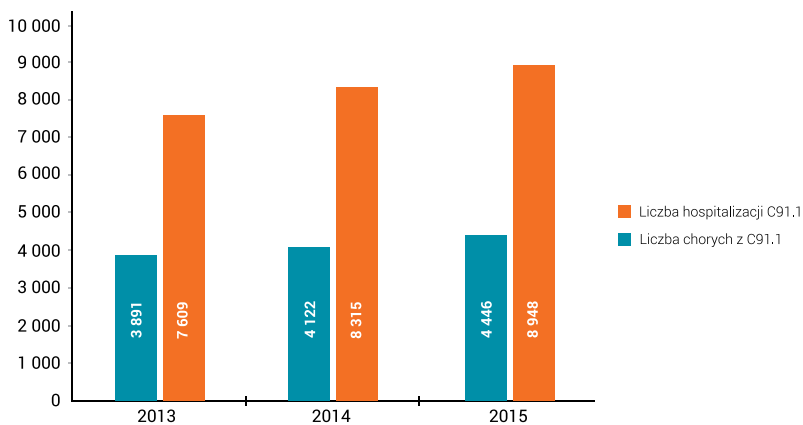
W latach 2013-2015 jeden chory z przewlekłą białaczką limfocytową był hospitalizowany średnio dwukrotnie w ciągu roku. W 2013 r. NFZ rozliczył 7 609 hospitalizacji 3 891 chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, w 2014 r. – 8 315 hospitalizacji 4 122 chorych, a w 2015 r. – 8 948 hospitalizacji 4 446 pacjentów.

Tabela 8. Liczba hospitalizowanych chorych oraz liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015

| Rok | Liczba chorych z rozpoznaniem C91.1 | Liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C91.1 |
|------|-------------------------------------|--|
| 2013 | 3 891 | 7 609 |
| 2014 | 4 122 | 8 315 |
| 2015 | 4 446 | 8 948 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Rysunek 14. Liczba hospitalizowanych chorych oraz liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

4.4. Liczba chorych i wartość rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015 wg województw

W ujęciu wojewódzkim najwięcej przypadków leczenia chorych z rozpoznaniem C91.1 rozliczono w 2015 r. w Mazowieckim Oddziale Wojewódzkim NFZ (2 322 chorych) oraz oddziałach Śląskim (1 896 chorych) i Dolnośląskim (1 548 chorych). Najmniej przypadków C91.1 rozliczono w Lubuskim Oddziale Wojewódzkim NFZ (314 chorych) oraz oddziałach Opolskim (389 chorych) i Świętokrzyskim (514 chorych). We wszystkich OW NFZ, z wyjątkiem Zachodniopomorskiego i Opolskiego odnotowano trend wzrostowy liczby leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015.

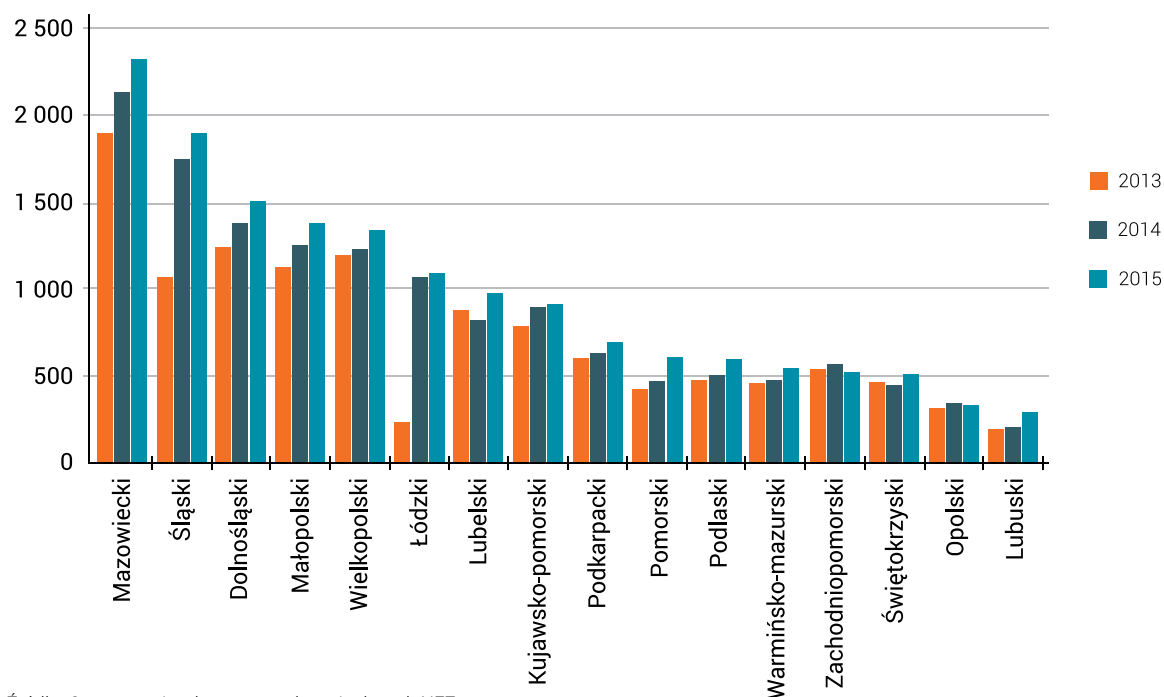
Tabela 9. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015, wg OW NFZ rozliczających, w kolejności od największej liczby chorych

| OW NFZ rozliczający | Liczba pacjentów z C91.1 | | |
|---------------------|--------------------------|-------|-------|
| | 2013 | 2014 | 2015 |
| Mazowiecki | 1 942 | 2 136 | 2 322 |
| Śląski | 1 066 | 1 722 | 1 896 |
| Dolnośląski | 1 323 | 1 428 | 1 548 |
| Małopolski | 1 172 | 1 305 | 1 382 |

| OW NFZ rozliczający | Liczba pacjentów z C91.1 | | |
|---------------------|--------------------------|-------|-------|
| | 2013 | 2014 | 2015 |
| Wielkopolski | 1 261 | 1 276 | 1 320 |
| Łódzki | 219 | 1 121 | 1 137 |
| Lubelski | 866 | 835 | 968 |
| Kujawsko-pomorski | 803 | 886 | 916 |
| Podkarpacki | 606 | 646 | 705 |
| Pomorski | 437 | 502 | 639 |
| Podlaski | 523 | 547 | 611 |
| Warmińsko-mazurski | 498 | 523 | 564 |
| Zachodniopomorski | 552 | 581 | 541 |
| Świętokrzyski | 484 | 487 | 514 |
| Opolski | 385 | 402 | 389 |
| Lubuski | 216 | 228 | 314 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Rysunek 15. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015, wg OW NFZ rozliczających, w kolejności od największej liczby chorych



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

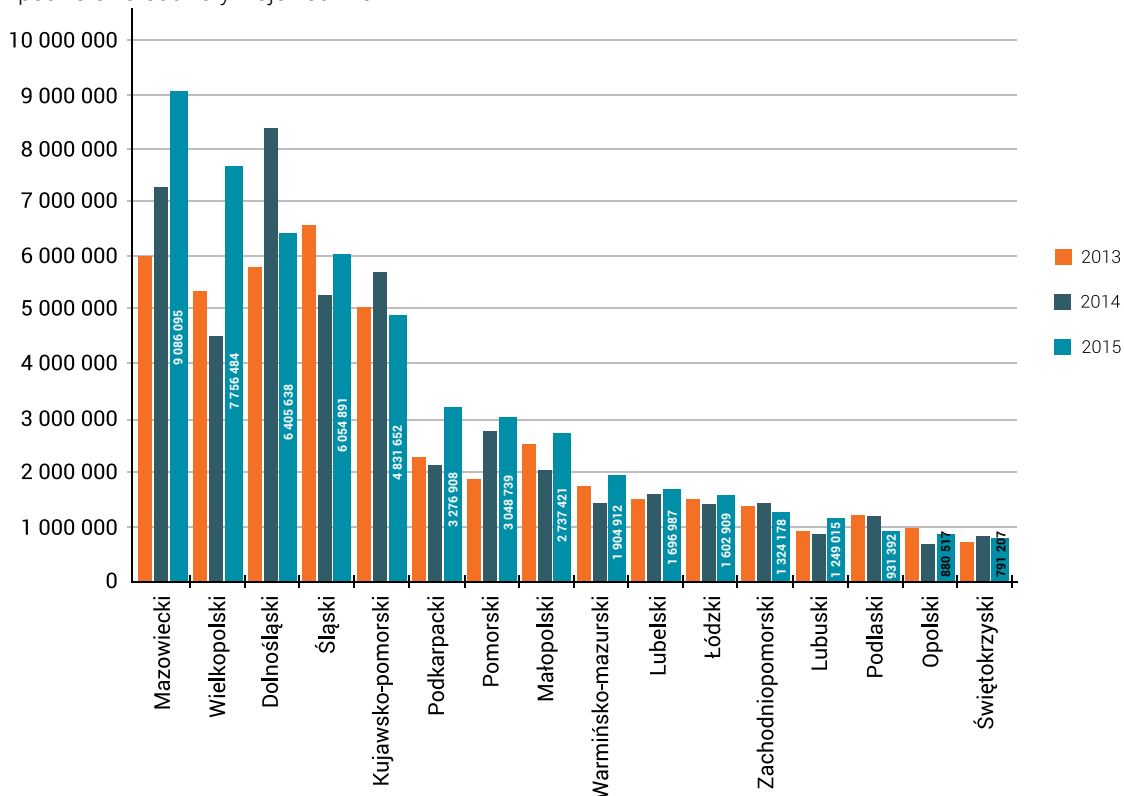
W ujęciu wojewódzkim najwyższą wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 rozliczono w 2015 r. w Mazowieckim Oddziale Wojewódzkim NFZ (9 086 095 zł) oraz oddziałach Wielkopolskim (7 756 484 zł) i Dolnośląskim (6 405 638 zł). Najniższą wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 rozliczono w 2015 r. w Świętokrzyskim Oddziale Wojewódzkim NFZ (791 207 zł) oraz oddziałach Opolskim (880 517 zł) i Podlaskim (931 392 zł). We wszystkich OW NFZ, z wyjątkiem pięciu (Dolnośląskiego, Kujawsko-pomorskiego, Zachodniopomorskiego, Podlaskiego i Świętokrzyskiego) odnotowano trend wzrostowy wydatków w latach 2013-2015.

Tabela 10. Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 (zł) w latach 2013-2015, w podziale na oddziały wojewódzkie NFZ, w kolejności od największej wartości

| OW NFZ rozliczający | Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 (zł) | | |
|---------------------|---|-----------|-----------|
| | 2013 | 2014 | 2015 |
| Mazowiecki | 5 997 278 | 7 243 081 | 9 086 095 |
| Wielkopolski | 5 331 155 | 4 499 570 | 7 756 484 |
| Dolnośląski | 5 789 213 | 8 460 121 | 6 405 638 |
| Śląski | 6 650 201 | 5 343 169 | 6 054 891 |
| Kujawsko-pomorski | 5 113 276 | 5 847 060 | 4 831 652 |
| Podkarpacki | 2 289 454 | 2 245 651 | 3 276 908 |
| Pomorski | 1 895 194 | 2 752 741 | 3 048 739 |
| Małopolski | 2 509 268 | 2 146 434 | 2 737 421 |
| Warmińsko-mazurski | 1 725 970 | 1 356 689 | 1 904 912 |
| Lubelski | 1 558 586 | 1 608 711 | 1 696 987 |
| Łódzki | 1 551 279 | 1 529 209 | 1 602 909 |
| Zachodniopomorski | 1 474 285 | 1 523 243 | 1 324 178 |
| Lubuski | 1 021 023 | 946 422 | 1 249 015 |
| Podlaski | 1 264 828 | 1 230 668 | 931 392 |
| Opolski | 1 033 982 | 655 822 | 880 517 |
| Świętokrzyski | 719 530 | 850 001 | 791 207 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Rysunek 16. Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 (zł) w latach 2013-2015, w podziale na oddziały wojewódzkie NFZ



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

4.5. Dostępność ogółem do świadczeń finansowanych przez NFZ w latach 2013-2015 dla chorych z rozpoznaniem C91.1, wg województw

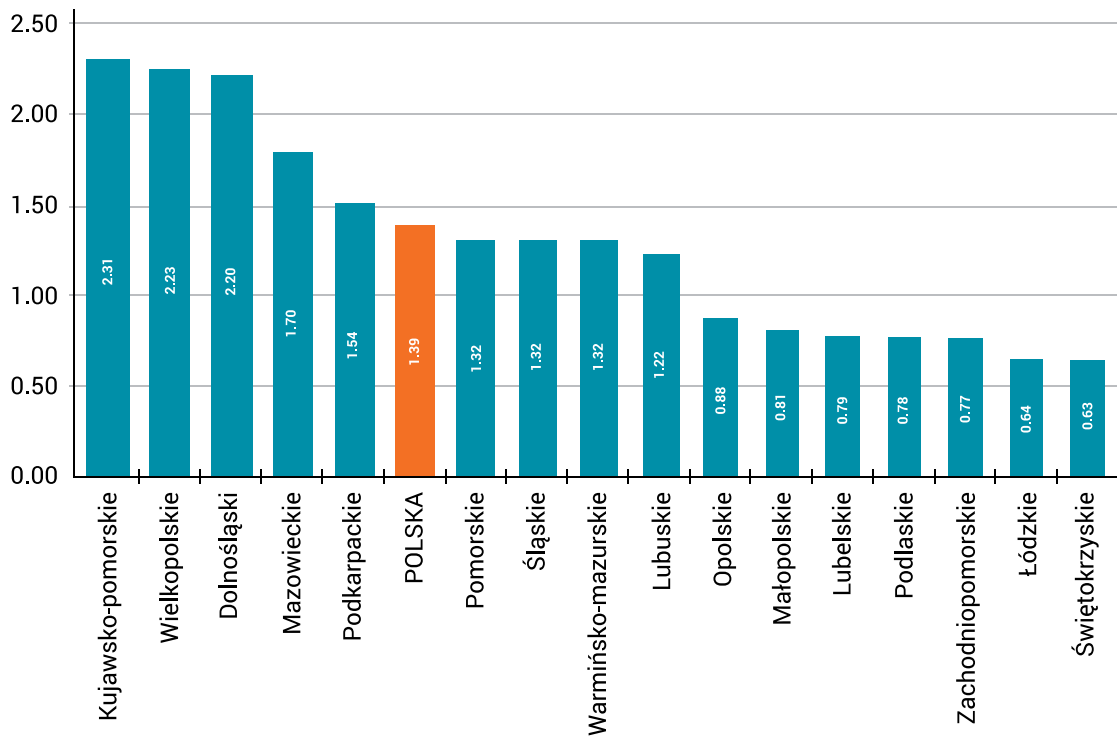
Na ocenę dostępności chorych do świadczeń istotny wpływ ma ilość środków przeznaczonych rocznie przez oddział wojewódzki NFZ na mieszkańca w danym województwie (tzw. wskaźnik per capita). Na podstawie tego wskaźnika największa dostępność chorych do świadczeń w ramach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w 2015 r. występowała w województwach: kujawsko-pomorskim (2,31 zł na mieszkańca), wielkopolskim (2,23 zł) i dolnośląskim (2,20 zł). Najmniejsza dostępność chorych do świadczeń w ramach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w 2015 r. występowała w województwach: świętokrzyskim (0,63 zł na mieszkańca), łódzkim (0,64 zł) i zachodniopomorskim (0,77 zł). Średnia wartość wskaźnika per capita dla Polski wynosiła 1,39 zł na mieszkańca.

Tabela 11. Wskaźnik per capita w ramach leczenia białaczki przewlekłej limfocytowej w 2015 r., wg województw w kolejności od najwyższego wskaźnika (zł)

| Województwo | Wydatki NFZ (zł) | Populacja (stan na 31.12.2014 r.) | Wskaźnik per capita (zł) |
|---------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Kujawsko-pomorskie | 4 831 652 | 2 089 992 | 2,31 |
| Wielkopolskie | 7 756 484 | 3 472 579 | 2,23 |
| Dolnośląskie | 6 405 638 | 2 908 457 | 2,20 |
| Mazowieckie | 9 086 095 | 5 334 511 | 1,70 |
| Podkarpackie | 3 276 908 | 2 129 187 | 1,54 |
| POLSKA | 53 578 946 | 38 478 602 | 1,39 |
| Pomorskie | 3 048 739 | 2 302 077 | 1,32 |
| Śląskie | 6 054 891 | 4 585 924 | 1,32 |
| Warmińsko-mazurskie | 1 904 912 | 1 443 967 | 1,32 |
| Lubuskie | 1 249 015 | 1 020 307 | 1,22 |
| Opolskie | 880 517 | 1 000 858 | 0,88 |
| Małopolskie | 2 737 421 | 3 368 336 | 0,81 |
| Lubelskie | 1 696 987 | 2 147 746 | 0,79 |
| Podlaskie | 931 392 | 1 191 918 | 0,78 |
| Zachodniopomorskie | 1 324 178 | 1 715 431 | 0,77 |
| Łódzkie | 1 602 909 | 2 504 136 | 0,64 |
| Świętokrzyskie | 791 207 | 1 263 176 | 0,63 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Rysunek 17. Wskaźnik per capita w ramach leczenia białaczki przewlekłej limfocytowej w 2015 r., wg województw (zł)



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Podsumowanie

1. W 2013 r. liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 w ramach kontraktów NFZ wyniosła 12 235 (z czego 61,43 proc., tj. 7 516 chorych > 65 r.ż.), w 2014 r. – 14 547 (z czego 63,62 proc., tj. 9 255 chorych > 65 r.ż.), natomiast w 2015 r. – 15 571 osób (z czego 64,70 proc., tj. 10 074 chorych > 65 r.ż.). Odnotowano więc trend wzrostowy w zakresie liczby leczonych chorych, jak i odsetka chorych powyżej 65 r.ż.
2. NFZ rozliczył w 2013 r. procedury medyczne w rozpoznaniu C91.1 na kwotę 45 924 521,04 zł, w 2014 r. na kwotę 48 238 591,77 zł, a w 2015 r. – 53 578 946,05 zł. W latach 2013-2015 odnotowano więc trend wzrostowy w zakresie wartości zrealizowanych procedur z rozpoznaniem C91.1 ogółem, jak i odsetka wartości zrealizowanych procedur z rozpoznaniem C91.1 u chorych > 65 r.ż.
3. Biorąc pod uwagę rodzaj świadczeń rozliczanych przez NFZ najwięcej chorych z rozpoznaniem C91.1 było leczonych w trybie ambulatoryjnym. W 2013 r. ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne zostały udzielone 10 217 chorym (68,10 proc. ogółu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową), w 2014 r. – 12 589 chorym (71,31 proc. ogółu chorych), a w 2015 r. – 13 512 chorym (69,07 proc. ogółu chorych). Leczenie szpitalne było drugim co do częstości rodzajem świadczeń rozliczonych przez NFZ w zakresie leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.
4. Najwięcej środków NFZ przeznaczono na leczenie szpitalne. W 2013 r. na leczenie szpitalne NFZ wydał 42 730 227,24 zł, co stanowiło 94,26 proc. ogółu wydatków NFZ na leczenie chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. W 2014 r. była to kwota 44 212 931,85 zł (93,18 proc. ogółu wydatków), a w 2015 r. – 47 132 981,75 zł (93,05 proc. ogółu wydatków). Drugim pod względem kosztocłonności rodzajem świadczeń u chorych z rozpoznaniem C91.1 były ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne. W 2013 r. kosztowały NFZ 2 603 901,90 zł, co stanowiło 5,74 proc. ogółu wydatków NFZ na leczenie chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. W 2014 r. była to kwota 3 235 962,77 zł (6,82 proc. ogółu wydatków), a w 2015 r. – 3 517 189,43 zł (6,94 proc. ogółu wydatków).

5. W latach 2013-2015 jeden chory z przewlekłą białaczką limfocytową był hospitalizowany średnio dwukrotnie w ciągu roku. W 2013 r. NFZ rozliczył 7 609 hospitalizacji 3 891 chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, w 2014 r. 8 315 hospitalizacji 4 122 chorych, a w 2015 r. 8 948 hospitalizacji 4 446 chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. W ujęciu wojewódzkim najwięcej przypadków leczenia pacjentów z rozpoznaniem C91.1 rozliczono w 2015 r. w Mazowieckim Oddziale Wojewódzkim NFZ (2 322 chorych) oraz oddziałach Śląskim (1 896 chorych) i Dolnośląskim (1 548 chorych). Najmniej przypadków rozliczono w Lubuskim Oddziale Wojewódzkim NFZ (314 chorych) oraz oddziałach Opolskim (389 chorych) i Świętokrzyskim (514 chorych). We wszystkich OW NFZ, z wyjątkiem Zachodniopomorskiego i Opolskiego odnotowano trend wzrostowy liczby leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015. W ujęciu wojewódzkim najwyższą wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 rozliczono w 2015 r. w Mazowieckim Oddziale Wojewódzkim NFZ (9 086 095 zł) oraz oddziałach Wielkopolskim (7 756 484 zł) i Dolnośląskim (6 405 638 zł). Najniższą wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 rozliczono w 2015 r. w Świętokrzyskim Oddziale Wojewódzkim NFZ (791 207 zł) oraz oddziałach Opolskim (880 517 zł) i Podlaskim (931 392 zł). We wszystkich OW NFZ, z wyjątkiem pięciu (Dolnośląskiego, Kujawsko-pomorskiego, Zachodniopomorskiego, Podlaskiego i Świętokrzyskiego) odnotowano trend wzrostowy wydatków w latach 2013-2015.
6. Największa dostępność do świadczeń w ramach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w 2015 r. występowała w województwach: kujawsko-pomorskim (2,31 zł na mieszkańca), wielkopolskim (2,23 zł) i dolnośląskim (2,20 zł). Najmniejsza dostępność do świadczeń występowała w województwach: świętokrzyskim (0,63 zł na mieszkańca), łódzkim (0,64 zł) i zachodniopomorskim (0,77 zł). Średnia wartość wskaźnika per capita dla Polski wynosiła 1,39 zł na mieszkańca.

Przypisy

1. Ludność według województw – stan na dzień 31.12.2014 r. GUS Dostępne: <http://stat.gov.pl/statystyka-regionalna/rankingi-statystyczne/ludnosc-wedlug-wojewodztw/>, pobrano 30.04.2016 r.

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Wprowadzenie

W Polsce system ochrony zdrowia wymaga zmian prowadzących do jego optymalizacji, koordynacji działań oraz zwiększenia finansowania [1]. W obszarze nowotworów krwi z uwagi na epidemiologiczną skalę problemu, można zbudować efektywny system modelowy, będący inspiracją do dalszych działań w leczeniu nowotworów ogółem, a być może dla całego systemu ochrony zdrowia. W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, obserwuje się ciągły wzrost zapotrzebowania na świadczenia zdrowotne w zakresie hematologii. Na to zjawisko składa się nie tylko obserwowana od kilkudziesięciu lat zwiększona zapadalność na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego, ale również dynamiczny rozwój metod diagnostycznych i leczniczych, jaki dokonał się w ostatnim czasie. Postęp ten z jednej strony umożliwia wydłużenie przeżycia chorych, a nierzadko wyleczenie, ale z drugiej strony generuje coraz większe koszty leczenia. Biorąc pod uwagę wzrastającą świadomość społeczną w tematyce ochrony zdrowia, co powinno być zawsze postrzegane jako pozytywne zjawisko, jak również wzrastające oczekiwania społeczeństwa wobec świadczeniodawców, ważne jest, aby proces diagnostyki i leczenia nowotworów hematologicznych opierał się na krajowych wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dostosowanych do uwarunkowań społecznych, organizacyjnych i ekonomicznych [2].

W celu poprawy skuteczności i efektywności leczenia Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) we współpracy z Krajową Radą ds. Onkologii (KRO) i Narodowym Instytutem Onkologii i Hematologii powinno opracować projekty wytycznych i algorytmów postępowania w onkohematologii [3].

Aby poprawić jakość udzielanych świadczeń, w powiązaniu z optymalnym wykorzystaniem zasobów w onkologii i hematologii, należy wprowadzić trzy poziomy referencyjności dla podmiotów leczniczych udzielających świadczeń z tych zakresów na podstawie kryteriów określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Wyznaczenie poziomów referencyjności podmiotów leczniczych w systemie opieki onkologicznej i hematologicznej to oprócz konieczności wprowadzenia standaryzacji i monitorowania jakości świadczeń diagnostyczno-leczniczych, kluczowy element osiągnięcia poprawy jakości i efektywności opieki onkologicznej. Referencyjność i zakres kompetencji podmiotów leczniczych nie mogą być uznaniowe, a jakość realizowanych przez podmioty lecznicze świadczeń deklarowana – zamiast tego obie wartości powinny być certyfikowane i okresowo audytowane. Celem audytów jest ocena wyposażenia i funkcjonowania danej jednostki pod względem wdrożenia i przestrzegania zasad postępowania diagnostyczno-leczniczego, obowiązujących procedur i przepisów prawnych. Audytowi powinny podlegać jakościowe wskaźniki struktury i procesów podmiotu leczniczego wnioskującego o audyt [4].

W związku z procesem tworzenia map potrzeb zdrowotnych, należy opracować projekt krajowej sieci onkologicznej i hematologicznej opartej na danych epidemiologicznych, zasobach lekarzy i podmiotów leczniczych z uwzględnieniem ich poziomów referencyjności. W celu zapewnienia odpowiedniej liczby hematologów, hematologia, podobnie jak onkologia kliniczna, została zaliczona do tzw. specjalności deficytowych, a kształcenie w dziedzinie hematologii jest koordynowane przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego [5].

Należy wprowadzić zmiany w finansowaniu świadczeń hematologicznych, a w szczególności objąć nielimitowanym finansowaniem wszystkie świadczenia z zakresu onkohematologii oraz zlikwidować stawkę degresywną w wybranych schorzeniach onkohematologicznych [6].

Technologie medyczne powinny być jednym z kluczowych elementów nowoczesnego i sprawnego systemu opieki onkohematologicznej. Rekomenduje się, aby w wyniku konsensusu pomiędzy interesariuszami systemowymi zoptymalizować dostęp do nowoczesnej opieki onkohematologicznej dla wszystkich chorych, biorąc pod uwagę specyfikę przebiegu choroby, potrzeby terapeutyczne oraz rosnącą populację osób powyżej 65 r.ż. [2].

Podsumowanie

1. W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, obserwuje się ciągły wzrost zapotrzebowania na świadczenia zdrowotne w zakresie hematologii. Na to zjawisko składa się nie tylko obserwowana od kilkudziesięciu lat zwiększona zapadalność na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego, ale również dynamiczny rozwój metod diagnostycznych i leczniczych, jaki dokonał się w ostatnim czasie.
2. W obszarze nowotworów krwi z uwagi na epidemiologiczną skalę problemu, można zbudować efektywny system modelowy, będący inspiracją do dalszych działań w leczeniu nowotworów ogółem, a być może dla całego systemu ochrony zdrowia.
3. Ważne jest, aby proces diagnostyki i leczenia nowotworów hematologicznych opierał się na krajowych wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dostosowanych do uwarunkowań społecznych, organizacyjnych i ekonomicznych.
4. W związku z procesem tworzenia map potrzeb zdrowotnych, należy opracować projekt krajowej sieci hematologicznej opartej na danych epidemiologicznych, zasobach lekarzy i podmiotów leczniczych z uwzględnieniem ich poziomów referencyjności.
5. Należy wprowadzić zmiany w finansowaniu świadczeń hematologicznych, a w szczególności objąć nielimitowanym finansowaniem wszystkie świadczenia z zakresu onkohematologii oraz zlikwidować stawkę regresywną w wybranych schorzeniach onkohematologicznych.
6. Technologie medyczne powinny być jednym z elementów nowoczesnego i sprawnego systemu opieki onkohematologicznej.

Przypisy

1. Policy paper dla ochrony zdrowia na lata 2014-2020. Krajowe ramy strategiczne, Departament Funduszy Europejskich, Ministerstwo Zdrowia, 03.03.2014.
2. Gierczyński J., Lech-Marańda E., Gałązka-Sobotka M., Gryglewicz J., Didkowska J., Wojciechowska U., Warzocha K., Wyzwania systemowe stojące przed hematologią onkologiczną w aspekcie starzejącego się społeczeństwa w Polsce, *Hematologia* 2015, tom 6, nr 3, 293–300.
3. Warzocha K., Krajowa sieć onkologiczna, *Hematologia* 2013, tom 4, nr 3, 185–196.
4. Warzocha K., Narodowy Instytut Onkologii i Hematologii, *Hematologia* 2013, tom 4, nr 3, 185–196.
5. Moskal W., Dwilewicz-Trojaczek J., Góra-Tybor J., Hellmann A., Robak T., Sacha T., Warzocha K., Wołowicz D., Hatka H., Raport Hematologia w Polsce, Instytut Ochrony Zdrowia, 2015.
6. Gałązka-Sobotka M., Drapała A., Karczewicz E., Zalewska H., Gierczyński J., Gryglewicz J., Sielicki P., Lech-Marańda E., Warzocha K., Wołowicz D., Raport Hematologia onkologiczna – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarzkiego, Warszawa 2015.

6. STANOWISKO ORGANIZACJI PACJENTÓW DOTYCZĄCE DOSTĘPU DO ŚWIADCZEŃ MEDYCZNYCH W ZAKRESIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ

Dr n. farm. Leszek Borkowski

Farmakolog Kliniczny, Pełnomocnik ds. Analizy i Gospodarki Lekami, Szpital Wolski w Warszawie, Prezes Zarządu Fundacji „Razem w Chorobie”, Ekspert Zespołu Europejskiego Banku Odbudowy i Rozwoju, pracujący na Rzecz Ministerstwa Zdrowia Ukrainy

Wszelkie decyzje systemowe wspierające okazywanie fachowej pomocy ludziom chorującym na przewlekłą białaczkę limfocytową wymagają:

- **wiarygodnej fotografii stanu** w oparciu o analizy epidemiologiczne, określenie zachorowalności, 5-letniej chorobowości oraz zapadalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w podziale na województwa Polski, grupy wiekowe oraz płeć pacjentów;
- **ustaleń polityki zdrowotnej i lekowej** Państwa Polskiego dostosowanych do potrzeb epidemiologicznych, programów profilaktyki pierwotnej i wtórnej pasującej do mentalności odbiorców przekazu i możliwości finansowych Resortu Zdrowia;
- **ustalenia zasad postępowania terapeutycznego** w ramach przyjętych standardów leczenia oraz przyjęcia jasnych procedur postępowania dla przypadków odbiegających od standardów terapeutycznych, funkcjonowanie ośrodków referencyjnych, system nadzoru prowadzonego przez ośrodki referencyjne wyspecjalizowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytową nad pozostałymi miejscami terapii PBL;
- **uregulowania dostępu chorych do produktów leczniczych nieobjętych systemem refundacji** lub programów lekowych oraz będących w trakcie procedury dopuszczania do obrotu. Myślimy o transparentnych przepisach zezwalających na szybki dostęp do leków. Czekamy na takie rozwiązania jak: compassionate use, treatment on a named patient basis, early access medicines scheme; w ramach zapisów ustawowych przyjętych przez Sejm Rzeczypospolitej Polskiej i podpisanych przez Prezydenta RP;
- **elastyczności oceny nowych produktów leczniczych dokonywanej przez AOTMiT** dostosowanej do grupy docelowej pacjentów chorujących na przewlekłą białaczkę limfocytową;
- **zmiany funkcjonowania Komisji Ekonomicznej** działającej przy Ministrze Zdrowia;
- **informacji o lekach stosowanych w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej**, czekających w polskiej poczekalni na wejście w system refundacji lub programów lekowych.

Analizy epidemiologiczne – mapy potrzeb chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

W Polsce mamy rejestry nowotworów złośliwych: Krajowy Rejestr Nowotworów oraz drugim źródłem informacji o liczbie chorych oraz udzielonych dla nich świadczeniach zdrowotnych jest system sprawozdawczy NFZ.

Bezpośredni dostęp do danych Krajowego Rejestru Nowotworów jest ograniczony do informacji przekrojowej, uniemożliwiającej przeprowadzenie wzdłużnych analiz kohortowych. Mimo iż od 2013 r. jest możliwość rejestrowania przypadków on-line, to wciąż funkcjonuje papierowa sprawozdawczość, opierająca się na wysyłaniu karty zgłoszenia nowotworowego pocztą do odpowiedniego biura regionalnego. Jest ono czasochłonne weryfikowane i umieszczane w bazie. Tego typu ścieżka zgłaszania wyklucza informacje w 2016 r. o tym, co zdarzyło się w przewlekłej białaczce limfocytowej w 2014 i 2015 r.

KRN zawiera dane niepełne w kontekście niezarejestrowanych poszczególnych przypadków jak i niekompletność zgłoszonych danych.

Baza NFZ, ze względu na odmienny charakter wykorzystywania, obarczona jest ryzykiem niezetelności. W bazie NFZ mamy zjawisko up-codingu czyli rozliczania pacjentów w sposób korzystniejszy w sytuacji gdzie rozpoznanie zależy od wysokości płatności. Problematyczne jest określenie liczby świadczeń oraz ścieżki pacjentów według rozliczeń produktów, a nie według pacjentów. Dane NFZ odrzucają pacjentów leczonych w ramach systemu prywatnego mimo iż ich liczba systematycznie rośnie. Pacjent, który nie powrócił do systemu z wcześniejszym rozpoznaniem nowotworu nie jest rejestrowany jako pacjent onkologiczny / patrz błędy w rozpoznaniu chorób krwi.

Polityka zdrowotna i lekowa

Jest chaotyczna, niespójna z państwowymi programami walki z nowotworami, życzeniowa, niedostosowana do rzeczywistych potrzeb pacjentów chorujących na przewlekłą białaczkę limfocytową.

Polityka lekowa w obszarze dostępu pacjentów do produktów lekowych w obszarze terapeutycznym przewlekłej białaczki limfocytowej jest sprowadzona do wymyślnego negocjowania celowości refundacyjnej wszystkiego co drogie.

Ustalanie zasad postępowania terapeutycznego

Rozumiemy pewną dowolność prowadzonej terapii, ale w ramach ogólnie przyjętych zasad. Nie akceptujemy swobody terapeutycznej pokrywającej brak aktualnej wiedzy medycznej. Liczymy na większą otwartość dyskusji fachowców o obowiązujących wytycznych na kolejny rok leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Nieformalnie blokowane są w Polsce informacje o nowych metodach leczenia pacjentów chorujących na przewlekłą białaczkę limfocytową w krajach starej UE. Brak zgody na refundację nowości błędnie utożsamiany jest z zaniechaniem informowania pacjentów jak są leczeni ich koleżanki i koledzy z innych krajów UE. To właśnie jest budowaniem Unii Europejskiej dwóch prędkości. Pieniądze dedykowane refundacji produktów leczniczych wszędzie są zbyt małe w stosunku do oczekiwań. My chorzy rozumiemy, że Państwa Polskiego podobnie jak każdego z nas nie stać na kupowanie wielu leków. To rozumiemy, ale nie rozumiemy blokady informacji wymuszanej nieformalnie przez Oddziały NFZ o nie informowaniu pacjentów w gabinetach o innych stosowanych lekach poza Polską. To poważny błąd w budowaniu postaw obywatelskich i partnerskich relacji pacjent-system.

Słuchając historii choroby pacjentów chorujących na przewlekłą białaczkę limfocytową widzimy jak dużo nadal zależy od kodu geograficznego miejsc zamieszkania i szybkości trafienia do ośrodka referencyjnego.

Nadal czekamy na upublicznienie listy ośrodków referencyjnych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Wiemy, że to nie wymaga pieniędzy. Nie rozumiemy dlaczego Resort Zdrowia uchyla się od pokazania gdzie król jest nagi, a gdzie mamy wybitnych fachowców.

Uregulowanie dostępu chorych do produktów leczniczych stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej nieobjętych systemem refundacji lub programem lekowym

Mechanizmy wczesnego dostępu do produktów leczniczych ratujących życie chorego polegają na:

1. Przyspieszaniu procedury dopuszczania do obrotu w ramach odstępstwa od badań niemożliwych do wykonania ze względów etycznych jak i technicznych. Określane są w Unii Europejskiej terminami: *Adaptive pathways, Accelerated assessment, Conditional marketing authorisation*.

2. Opracowuje się transparentne przepisy dotyczące szybkiego dostępu do leków jeszcze niedopuszczonych do obrotu, ale dających bardzo dobre wyniki w randomizowanych badaniach klinicznych w procedurach *compassionate use, treatment on a named patient basis, early access medicines scheme*.

Compassionate use jest legalnym dostępem do jeszcze niezarejestrowanego, ale wykazującego bardzo obiecujące postępy w leczeniu choroby leku, przy braku w danej chwili istotnej terapeutycznie opcji leczenia.

Treatment on a named patient basis jest oficjalną donacją przez firmę farmaceutyczną, niezarejestrowanego leku dla chorego, w sytuacji poważnego zagrożenia jego życia i zdrowia.

Early access medicines scheme polega na umożliwieniu pacjentom szybkiego dostępu do leku niezarejestrowanego przez European Medicines Agency (EMA) pod warunkiem akceptacji przez krajową Agencję Rejestracji, która ocenia stosunek korzyści do ryzyka podania pacjentowi niezarejestrowanego leku z ominięciem całej procedury rejestracyjnej prowadzonej przez Europejską Agencję Leków. Taki badany lek dostaje status Promising Innovative Medicines – PIM designation. To przyspieszenie dotyczy jedynie leków planowanych do stosowania klinicznego w ciężkich zagrażających życiu stanach chorobowych. Aby otrzymać status PIM trzeba wykazać przewagę nowości nad dotychczas stosowanymi strategiami leczenia klinicznego lub znaczącą poprawę stosunku korzyści do ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Takie leki dostarczane są bezpłatnie przez podmioty odpowiedzialne do szpitala, gdzie będzie leczony pacjent tym innowacyjnym lekiem.

W przypadku leków już dopuszczonych do obrotu, ale nier refundowanych z powodu np. z braku tzw. efektywności kosztowej w stosunku do dotychczas stosowanych terapii wprowadzono w niektórych krajach Unii Europejskiej rozwiązania alternatywne dla pacjentów, którym ta nowa cząsteczka może przedłużyć lub uratować życie. Są to:

1. *Drugs Found* czyli tzw. lekowe fundusze celowane. Mogą one być tworzone z rezerw budżetowych danego państwa lub pozyskiwane z funduszy towarzystw ubezpieczeniowych lub bogatego przemysłu np. paliwowego lub poprzez dotacje pozyskiwane od ofiarodawców np. wojsko, kluby milionerów itd. Każdy taki Fundusz Lekowy ma Radę Zarządzającą oraz tzw. niezależnych ekspertów powoływanych ad hoc dla danego leku lub danego schorzenia terapeutycznego.
2. *Coverage with evidence development (CED)* czyli tzw. refundacja warunkowa dla leków innowacyjnych oferujących istotne korzyści kliniczne dla metod diagnostycznych lub/i terapeutycznych pod warunkiem zebrania wiarygodnych dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo. W analizie możliwości zastosowania takiej warunkowej refundacji jest [konieczne] wykazanie dodatkowej korzyści dla chorych w porównaniu do obowiązujących dotychczas standardów postępowania.

Zastanawiamy się czy nie przekonać polityków do powołania Funduszu Ratunkowego w onkologii z rezerw NFZ.

Elastyczność oceny nowych produktów leczniczych dokonywanej przez AOTMiT

Każdy organ kompetentny winien zajmować się jedynie obowiązkami przypisanymi ustawowo. Za kontrowersyjne uważam wystąpienie byłego Wiceministra zdrowia krytykującego AOTMiT za zbyt dużą ilość pozytywnych rekomendacji refundacyjnych. Jako obywatel i pacjent mówię dość i czekam na oficjalne wyjaśnienie tego skandalicznego zdarzenia.

Niepokoi nas stanowisko Rady Przejrzystości podważające decyzje kompetentnych organów rejestracyjnych europejskich i światowych na temat terapii, które uzyskały przyspieszoną ścieżkę rejestracyjną. Rozumiemy odmienność poglądów naukowych opartych na EBM. Oczekujemy od ekspertów kwestionujących określone

decyzje organów kompetentnych przedstawiania publicznie swojego stanowiska w dyskusji np. z Europejską Agencją Leków na temat wartości terapii uznanych za przełomowe. To jest transparentność pracy eksperta, który jak mówi „nie” to uzasadnia swoją odmienną decyzję.

W ostatnich latach niektóre leki z obszaru hematologii uzyskały status terapii przełomowych z racji innowacyjnego celowanego działania. Pacjentów chorujących na przewlekłą białaczkę limfocytową nie można leczyć chirurgicznie, często jedyną szansą są przełomowe farmakoterapie. Dlatego tak o nie jako pacjenci walczymy. Jest wiele definicji terapii przełomowych:

- lekarze powiedzą, że są to terapie leczące z choroby dotychczas nie wyleczalnej lub wydłużają znacznie życie chorych i/lub zmieniające biologiczny przebieg choroby w kierunku łagodzenia jej objawów;
- farmaceuci uznają za przełomowe terapie gdzie stosuje się leki o odmiennych od dotychczas stosowanych mechanizmach działania. Nowatorskie cząsteczki substancji aktywnych, np.: wybrane fragmenty FC przeciwciała monoklonalnego. Leki o nowoczesnych postaciach farmaceutycznych np. matryce trójglicerydowe, nano cząsteczki itd. Interesujące drogi podania, natrysk mikrocząsteczek itd.;
- pacjenci powiedzą, że wszystko co przynosi im większą niż dotychczas ulgę w cierpieniu i daje nadzieję na wyzdrowienie jest terapią przełomową.

Prawidłowość wyboru konkretnego leku związana jest z analizą HTA, która powinna być bezstronna merytorycznie, wolna od emocji pozytywnych jak i negatywnych. Z jednej strony winna opisywać dowiedzioną na podstawie EBM skuteczność terapeutyczną, a z drugiej strony ryzyka bezpieczeństwa stosowania przez pacjenta oraz osoby przygotowujące i podające choremu lek. Wskazanie do refundacji winno być w zasadzie identyczne z jednym, wieloma lub wszystkimi ze wskazań z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ang. SmPC).

Każda Agencja Rejestracji ocenia dokumentację badań klinicznych pod kątem potwierdzenia zaproponowanych wskazań do stosowania przez podmiot odpowiedzialny. Każda Agencja Oceny Technologii Medycznych ocenia skuteczność i bezpieczeństwo w zdefiniowanym wskazaniu do refundacji. Czasami wchodzi ona w kompetencje organów rejestracyjnych podważając skuteczność we wskazaniu. Może to zrobić w przypadku opublikowanych lub posiadanych wiarygodnych danych o skuteczności aplikowanego leku. Mogą to być zmiany typu II w charakterystyce produktu leczniczego, popularny w UE *Dear Doctor Letter* oraz publikacje w periodykach o wysokim *impact faktorze*.

To normalne, że nad lekiem dopuszczonym do obrotu prowadzi się intensywne badania obserwacyjno-rozwojowe implikujące w zakres stosowania terapeutycznego analizowanych cząsteczek. Niedopuszczalne jest negocjowanie podstaw rejestracji wskazania bez uzasadnienia naukowego, argumentacji według EBM, a wyłącznie z szeroko rozumianych pobudek organizacyjno-administracyjnych.

Czasami dane pozyskiwane na etapie rejestracji leku mogą być niewystarczające do podjęcia decyzji o refundacji w konkretnym kraju. Dlatego płatnik publiczny stara się ograniczyć niepewność minimalizując ryzyka związane z finansowaniem leku dla własnej populacji.

Rolą aplikanta wnoszącego o refundację leku w danym wskazaniu jest ustalić przewidywane punkty krytyczne pozytywne jak i negatywne w przewidywanej dyskusji nad celowością finansowania konkretnego leku w konkretnej terapii. Te zdefiniowane punkty krytyczne winny być ustalone w kolejności priorytetowej.

Elementami oceny skuteczności terapeutycznej do refundowanego wskazania np. w grupie leków onkologicznych stosowanych w przewlekłej białaczce limfocytowej są:

- czas przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival – OS*);
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-free survival – PFS*);
- czas przeżycia wolnego od choroby (ang. *Disease-free survival – DFS*);
- czas do progresji choroby (ang. *Time to progression – TTP*);
- leczenie paliatywne w schyłkowym okresie terapii.

Oczywistym jest, że mediany powyższych wartości poniżej dwóch miesięcy mają małą siłę argumentacyjną i istotnym jest porównanie z najlepszym do danej chwili dostępnym refundacyjnie leczeniem podtrzymującym (ang. *Best supportive care – BSC*).

Bezpieczeństwo leku aplikującego do procedury refundacyjnej powinno co najmniej składać się z:

1. oceny bezpieczeństwa nowego leku opracowanego na podstawie wyników załączonego badania klinicznego;
2. oceny bezpieczeństwa nowego leku opracowanego przez EMA na podstawie dossier rejestracyjnego;
3. oceny bezpieczeństwa komparatora lub innego leku znajdującego się już w refundacji w konkretnym wskazaniu lub grupy terapeutycznej stosowanej w tym samym leczeniu;
4. opisanie profilu bezpieczeństwa nowego leku względem aktualnie refundowanego standardu postępowania. Oceniając profil bezpieczeństwa należy zwrócić uwagę na następujące kryteria oceny:
 - znacząca poprawa profilu bezpieczeństwa;
 - poprawa profilu bezpieczeństwa;
 - równorzędna toksyczność;
 - pogorszenie;
 - znaczące pogorszenie.

Opisując bezpieczeństwo należy patrzeć także w aspekcie leczenia długoterminowego lub leczenia skojarzonego szczególnie w przypadku induktorów lub inhibitorów izoenzymów CYP 3A4 lub innych z tej rodziny.

Dowody naukowe cytowane w analizie HTA uzupełniają informacje rejestracyjne odnośnie zasadności refundacji danej technologii medycznej z użyciem konkretnego leku. Często brak danych epidemiologicznych mówiących o efektywności produktu leczniczego i jego wpływie na budżet ochrony zdrowia w danym kraju. Dlatego badania kliniczne wykorzystywane w analizie HTA muszą być właściwie dobrane i posegregowane odpowiednio, aby pozwalały rozwiązać wątpliwości na rzecz leku na potrzeby procesu uzyskania dla niego refundacji. Ograniczenia związane z danymi wpływają bezpośrednio na wynik aplikacji.

Zaleca się stosowanie silnych dowodów naukowych opublikowanych wyników co najmniej dwu i więcej dobrej jakości badań klinicznych III fazy. Gdy nie ma ich i opieramy się na jednym badaniu klinicznym III fazy to trzeba to rozsądnie uzasadnić i skomentować. Gdy jest jedno badanie kliniczne II fazy to trzeba np. przywołać casus z warunkowej procedury w UE i tzw. Przyspieszonej z USA. Zezwala ona na stosowanie w codziennej praktyce klinicznej produktu leczniczego, który nie przeszedł badań III fazy polegającej na porównaniu jego skuteczności i bezpieczeństwa z lekami, które na etapie I-II fazy wykazały skuteczność w sytuacjach bezpośredniego

zagrożenia życia. Dotyczy to sytuacji gdy nie ma możliwości porównania badanego leku z innym, bo taki nie istnieje w danym wskazaniu. Jest to droga tzw. niezaspokojonej potrzeby medycznej (ang. unmet medical need). Czasami omówienie mechanizmu działania nowego leku na tle innych leków refundowanych może mieć walor znaczący do podjęcia decyzji refundacyjnej.

Opisując chorobę należy wypunktować białe plamy w leczeniu, które mogłyby zniknąć przy zastosowaniu aplikującego o refundację nowego leku. Koniecznym jest w erze medycyny personalizowanej precyzyjne zdefiniowanie pacjenta, u którego dany lek ma największe szanse na wywołanie pozytywnego efektu terapeutycznego.

Ustanowienie w 2012 r. w Polsce jednakowego progu opłacalności dla wszystkich chorób i technologii lekowych jest przyczyną opóźnień we wprowadzaniu nowoczesnych leków. Jako pacjenci stoimy na stanowisku korekty powyższych zapisów. Rodzi to coraz większe obszary w polskim systemie zdrowia niezaspokojonych potrzeb medycznych. Kraje bogate mają także niezaspokojone potrzeby medyczne, ale z zupełnie innych powodów.

Zmiana funkcjonowania Komisji Ekonomicznej działającej przy Ministrze Zdrowia

Jako pacjenci oczekujemy większego korzystania z możliwości jakie dają RSS w procesie negocjacji cen leków. Przypominamy, że jako instrumenty dzielenia ryzyka możemy uznać:

1. cenę leku uzależnioną od zdefiniowanych efektów terapeutycznych;
2. cenę leku uzależnioną od wielkości dostaw po obniżonej cenie;
3. cenę leku uzależnioną od ustalenia wielkości obrotu;
4. cenę leku uzależnioną od dodatkowych świadczeń aplikanta na rzecz płatnika publicznego np.: badania np. cytomolekularn, oznaczanie poziomu biomarkerów itd.;
5. cenę leku uzależnioną od innych świadczeń na rzecz płatnika publicznego np. obniżenie ceny innych leków tego samego producenta stosowanych w odmiennych wskazaniach terapeutycznych.

Wprowadzenie instrumentów [dzielenia] ryzyka poza umożliwieniem dostępu dla pacjentów do nowoczesnych technologii, zwiększa wachlarz negocjacyjny dla obu stron oraz ogranicza negatywne skutki zasady referencyjności cenowej dla danego obszaru administracyjno geograficznego.

Porozumienie podziału ryzyka (ang. Risk Sharing Agreements – RSA) jest umową między stronami mającą na celu przeprowadzenie transakcji kupna sprzedaży produktu o nieznannej rzeczywistej wartości dla kupującego w sytuacji gdy sprzedający jest przekonany o jego wartości. Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej jest interesem aplikanta i płatnika, przy czym obaj pragną zminimalizować ryzyko występujące faktycznie po obu stronach. Finałnym beneficjentem jest zawsze pacjent.

Leki stosowane w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej, a polski system refundacji oraz programów lekowych

Leczenie chorób hematologicznych w krajach UE pochłania ok. 23 mld euro rocznie, z czego hospitalizacje kosztują ok. 8 mld euro, a leki 15 mld euro.

W Polsce występuje znaczne niedofinansowanie leczenia nowotworów hematologicznych. W latach 2014-2015

AOTMiT analizował 23 leki hematologiczne w 50 wskazaniach z czego do 1 maja 2016 r. objęto refundacją 10 leków w 15 wskazaniach. To bardzo bolesny wynik dla chorych.

Poszczególne rodzaje chorób w hematologii zaliczamy do chorób rzadkich obejmujących małe populacje pacjentów.

Przewlekła białaczka limfocytowa to choroba ludzi 65+ (70 proc. nowych pacjentów w tym ok. 1,75 proc. więcej mężczyzn). W węzłach chłonnych gromadzą się niedojrzałe limfocyty B, które nie zapewniają odporności. Przyczyny indukcji CLL są nieznane. Wiemy natomiast jak wyglądają czynniki rokownicze na podstawie genetycznego podziału pacjentów:

- a) chorzy z delecją ramienia długiego chromosomu 13,
- b) chorzy z delecją ramienia długiego chromosomu 11,
- c) chorzy z trisomią chromosomu 12,
- d) chorzy z delecją ramienia krótkiego chromosomu 17.

Delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 prowadzi do niedoboru genu supresorowego *TP53* kodującego białko p53 hamującego procesy podziałów komórkowych, a w konsekwencji braku białka p53 dochodzi do oporności na chemioterapię.

Pacjenci z delecją krótkiego ramienia chromosomu 17 są największym wyzwaniem terapeutycznym w przewlekłej białaczce limfocytowej ponieważ występuje progresja choroby, oporność na leczenie i w konsekwencji krótsze przeżycie.

Do wybranych w Europie, produktów leczniczych stosowanych w CLL, samodzielnie lub w systemach skojarzonych zaliczam:

- 1956 r. – Chlorambucyl czynnik alkilujący, metabolizuje do także aktywnego terapeutycznie iperytu fenyllooctowego,
- 1978 r. – Cyklofosfamid czynnik alkilujący,
- 1993 r. – Fludarabina z grupy analogów puryn,
- 2003 r. – Alemtuzumab przeciwciało monoklonalne przeciw CD25,
- 2010 r. – Bendamustyna czynnik alkilujący,
- 2012 r. – Rytuksymab przeciwciało monoklonalne przeciw CD 20 typu I,
- 2014 r. – Obinutuzumab przeciwciało monoklonalne przeciw CD20 typu II,
- 2014 r. – Ibrutinib nieodwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK),
- 2014 r. – Idelalizyb inhibitor 3-kinazy fosfotydyloinozytolu (PI3Kdelta),
- 2015 r. – Ofatumumab przeciwciało monoklonalne IgG1 przeciw CD 20 typu I.

Standardem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej jest immunochemioterapia oparta na:

- środkach alkilujących,
- analogach puryn,
- przeciwciałach monoklonalnych przeciw antygenowi CD20 typu I i II. Antygen CD20 zlokalizowany jest na pow. nowotworowych limfocytów.

Z Idelalizybem i Ibrutynibem inhibitorami PI3Kdelta oraz BTK wychodzimy poza immunochemioterapię w stosunku do pacjentów z delecją 17 i nawrotami choroby oraz z opornością na dotychczasowe leczenie.

W chorych limfocytach B następują zaburzenia sygnału szlaku BCR i rolę np. inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona jest hamowanie adhezji komórek białaczkowych w węzłach chłonnych gdzie kumulują się i rosną chore limfocyty B. W następstwie tych procesów blokowanych przez inhibitor kinazy dochodzi do indukcji apoptozy komórek nowotworowych.

Ibrutynib i Idelalizyb są inhibitorami białek zaangażowanych w przekazywanie szlaku sygnałowego BCR czyli zależnego od receptora B.BCR tp receptor limfocytów B. Ten szlak jest kluczowy w patogenezie białaczki limfocytowej, a prawidłowo funkcjonujący odpowiada za zdrowe limfocyty B.

Ibrutynib jako silny inhibitor BTK tworzy wiązania kowalencyjne z resztą cysteinową w czynnym miejscu BTK (Cys-481), prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej kinazy tyrozynowej Brutona.

Idelalizyb poprzez hamowanie 3-kinazy fosfatydyloinozytolu p110δ staje się wybiórczym inhibitorem wiązania adenozylo-5-trifosforanu (ATP) z domena katalityczną PI3kdelta, prowadząc do zahamowania fosforylacji fosfatydyloinozytolu, kluczowego lipidowego wtórnego przekaźnika i zapobieżenia fosforylacji Akt kinazy białkowej Brutona.

Idelalizyb stosowany jest w leczeniu CLL z rytuksymabem, w pierwszej linii leczenia w przypadku delecji 17 p lub mutacji TP 53, o ile pacjent nie może przyjmować alternatywnych leków. Pacjenci leczeni idelalizybem powinni przyjmować leki zapobiegające infekcji płuc przez *Pneumocystis jirovecii* do 6 miesięcy od daty zakończenia leczenia. Pharmacovigilance wymaga także obserwacji pod kątem ryzyka infekcji u chorych na CLL wirusem cytomegalii.

Rytuksymab, Ofatumumab oraz Obinutuzumab będące przeciwciałami monoklonalnymi przeciw białku CD20 w swej aktywności terapeutycznej wspomagają układ odpornościowy. Stosowane są w tzw. immunoterapii, oznaczają chore komórki w celu ich zniszczenia.

Antygen CD20 jest przezbłonową fosfoproteiną występująca na powierzchni komórek linii limfocytów B, od komórek pre-B do stadium dojrzałych limfocytów B, oraz na powierzchni komórek guzów wywodzących się z komórek B. Do guzów wywodzących się z komórek B należy przewlekła białaczka limfocytowa w przypadku, której obserwuje się mniejszą ekspresję CD20.

Ofatumumab wiąże się specyficznie z określonym epitopem obejmującym małą jak i dużą pętlę zewnątrzkomórkową antygeny CD20. Wiązanie ofatumumabu z epitopem części antygeny CD20 indukuje rekrutację i aktywację dopełniacza na powierzchni komórki, co prowadzi do cytotoksyczności zależnej od układu

dopełniacza i w rezultacie do lizy komórek guza.

Ofatumumab indukuje lizę komórek zarówno w przypadku komórek o małej jak i dużej ekspresji CD20 oraz komórek opornych na rytuksymab. Ponadto wiązanie ofatumumabu umożliwia rekrutację naturalnych komórek cytotoksycznych (komórek NK) i tym samym indukuje śmierć komórki poprzez mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał.

Obinutuzumab stosowany jest także u chorych wcześniej nieleczonych w PBL w skojarzeniu z chlorambucylem. Działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20 na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów B. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów Fcγ₂R_{II} komórek efektorowych, takich jak komórki NK, makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierii.

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ESMO w 2015 r. wskazało Ibrutinib i Idelalizyb jako produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorych na CLL w pierwszym rzucie z delecją 17/mutacji *TP53* lub bez tej delecji i mutacji. Ponadto leki te mają być stosowane w II rzucie przewlekłej opornej białaczki limfocytowej z nawrotami lub bez nawrotów z delecją 17/*TP53* lub z opornością bez delecji.

Oftamumab i Obinutuzumab stosowane są w I i II rzucie dla pacjentów bez delecji 17 z nawrotami choroby.

Obecnie trwają intensywne badania łączonych terapii celowanych. Jako pacjenci z wielką uwagą śledzimy kolejne doniesienia naukowe.

7. PODSUMOWANIE

1. Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, chronic lymphocytic leukemia) jest najczęstszym typem białaczki w krajach zachodnich, z zachorowalnością wynoszącą 4,2/100000/rok. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 72 lata.
2. Wśród przypadków zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) stanowiła w 2013 r. 1,3 proc. wszystkich zachorowań na nowotwory w populacji mężczyzn i 1 proc. zachorowań w populacji kobiet.
3. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2013 wzrosła ponad dwukrotnie: 782 zachorowania w 1999 r. wobec 1749 w 2013 r., przy czym zjawisko to jest silniej zaznaczone w populacji mężczyzn.
4. Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą formą białaczki limfocytowej – w 2013 r. stanowiła ona prawie 80 proc. zachorowań u obu płci.
5. Przewlekła białaczka limfocytowa występuje przede wszystkim u osób dorosłych (mediana wieku zachorowania wynosi ponad 70 lat), zaledwie ok. 10 proc. zachorowań następuje przed 50 r.ż.. Najwięcej zachorowań mężczyzn występowało w Polsce między 60 a 79 r.ż., u kobiet między 65 a 84 r.ż. Zachorowalność na CLL jest znacząco wyższa u mężczyzn w każdej grupie wiekowej do 75 roku życia.
6. Przewlekła białaczka limfocytowa stanowiła w Polsce w 2013 r. 1,2 proc. zgonów nowotworowych mężczyzn i 0,9 proc. zgonów na nowotwory kobiet. Liczba zgonów mężczyzn na CLL w latach 1999-2013 wzrosła około dwukrotnie: 299 zgonów w 1999 r. wobec 604 w 2013 r. W latach 2000-2013 liczba zgonów kobiet wzrosła o około 75 proc. (217 wobec 384).
7. Podobnie jak w przypadku zachorowań, przewlekła białaczka limfocytowa stanowiła w 2013 r. około 80 proc. zgonów z powodu wszystkich typów białaczek limfocytowych. Liczba zgonów z powodu CLL wzrasta z wiekiem u obu płci. Zgony przed 50 r.ż. występują bardzo rzadko. Umieralność wzrasta z wiekiem osiągając najwyższe wartości w najstarszych grupach wieku. Znacząco wyższą umieralność przed 80 r.ż. obserwuje się we wszystkich grupach wiekowych u mężczyzn w porównaniu do kobiet.
8. Standaryzowane względne wskaźniki 5-letnich przeżyć chorych na CLL w ciągu pierwszej dekady XXI wieku znacząco się poprawiły, szczególnie wśród kobiet. Wskaźniki te wzrosły wśród kobiet chorych na CLL o ponad 5 punktów procentowych (p.p.), w latach 2006-2009 osiągając ponad 68 proc. U mężczyzn obserwowano wzrost o 2 p.p., a wskaźnik ten wyniósł 55,8 proc.
9. Przebieg kliniczny CLL jest bardzo różnorodny, co wynika z jej dużej heterogenności biologicznej. Około 30 proc. chorych w chwili rozpoznania nie ma żadnych objawów choroby i nie wymaga leczenia. Najistotniejszym parametrem decydującym o rozpoczęciu leczenia jest stopień zaawansowania klinicznego oceniany wg klasyfikacji Rai lub Binet.
10. Według rekomendacji European Society for Medical Oncology (ESMO) u chorych na CLL w dobrym stanie ogólnym oraz bez del17p i bez mutacji *TP53* jako leczenie pierwszej linii zaleca się immunochemioterapię według schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). U chorych starszych, w dobrym stanie ogólnym, ale z infekcjami w wywiadzie lub obniżonym klirensiem kreatyniny zaleca się leczenie oparte o schemat BR (bendamustyna, rytuksymab). Z kolei u chorych w gorszym stanie ogólnym, z istotnymi chorobami współistniejącymi (wskaźnik CIRS > 6), lub obniżonym klirensiem kreatyniny zaleca się leczenie chlorambucylem w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20, takimi jak obinutuzumab, rytuksymab czy ofatumumab.
11. Rokowanie u chorych z del17p lub mutacją *TP53* jest złe, dlatego wg zaleceń ESMO należy u takich chorych stosować leczenie nowymi inhibitorami receptora B-komórkowego (BCR, B-cell receptor) – ibrutinibem w monoterapii, zarówno w pierwszej linii, jak i w nawrocie choroby lub idelalazybem w połączeniu z rytuksymabem u chorych z nawrotem/opornością CLL.

12. W latach 2010-2016 Europejska Agencja Leków (EMA, European Medicines Agency) zarejestrowała siedem nowych cząsteczek do leczenia chorych na CLL w pierwszej linii bądź w nawrocie/progresji choroby, tj. bendamustyna, rytuksymab, obinutuzumab, idelalizyb, ibrutinib, ofatumumab i venetoclax. W Polsce spośród tych nowych leków w ramach katalogu chemioterapii, refundowane są dwa leki, tj. rytuskymab i bendamustyna, a w ramach programu lekowego od lipca 2016 r. refundowany jest obinutuzumab.
13. Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego.
14. W 2013 r. liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 w ramach kontraktów NFZ wyniosła 12 235 (z czego 61,43 proc., tj. 7 516 chorych > 65 r.ż.), w 2014 r. – 14 547 (z czego 63,62 proc., tj. 9 255 chorych > 65 r.ż.), natomiast w 2015 r. – 15 571 osób (z czego 64,70 proc., tj. 10 074 chorych > 65 r.ż.). Odnotowano więc trend wzrostowy w zakresie liczby leczonych chorych, jak i odsetka chorych powyżej 65 r.ż.
15. NFZ rozliczył w 2013 r. procedury medyczne w rozpoznaniu C91.1 na kwotę 45 924 521,04 zł, w 2014 r. na kwotę 48 238 591,77 zł, a w 2015 r. – 53 578 946,05 zł. W latach 2013-2015 odnotowano więc trend wzrostowy w zakresie wartości zrealizowanych procedur z rozpoznaniem C91.1 ogółem, jak i odsetka wartości zrealizowanych procedur z rozpoznaniem C91.1 u chorych > 65 r.ż.
16. Biorąc pod uwagę rodzaj świadczeń rozliczanych przez NFZ najwięcej chorych z rozpoznaniem C91.1 było leczonych w trybie ambulatoryjnym. W 2013 r. ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne zostały udzielone 10 217 chorym (68,10 proc. ogółu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową), w 2014 r. – 12 589 chorym (71,31 proc. ogółu chorych), a w 2015 r. – 13 512 chorym (69,07 proc. ogółu chorych). Leczenie szpitalne było drugim co do częstości rodzajem świadczeń rozliczonych przez NFZ w zakresie leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.
17. Najwięcej środków NFZ przeznaczono na leczenie szpitalne. W 2013 r. na leczenie szpitalne NFZ wydał 42 730 227,24 zł, co stanowiło 94,26 proc. ogółu wydatków NFZ na leczenie chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. W 2014 r. była to kwota 44 212 931,85 zł (93,18 proc. ogółu wydatków), a w 2015 r. - 47 132 981,75 zł (93,05 proc. ogółu wydatków). Drugim pod względem kosztocłonności rodzajem świadczeń u chorych z rozpoznaniem C91.1 były ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne. W 2013 r. kosztowały NFZ 2 603 901,90 zł, co stanowiło 5,74 proc. ogółu wydatków NFZ na leczenie chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. W 2014 r. była to kwota 3 235 962,77 zł (6,82 proc. ogółu wydatków), a w 2015 r. – 3 517 189,43 zł (6,94 proc. ogółu wydatków).
18. W latach 2013-2015 jeden chory z przewlekłą białaczką limfocytową był hospitalizowany średnio dwukrotnie w ciągu roku. W 2013 r. NFZ rozliczył 7 609 hospitalizacji 3 891 chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, w 2014 r. 8 315 hospitalizacji 4 122 chorych, a w 2015 r. 8 948 hospitalizacji 4 446 chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.
19. W ujęciu wojewódzkim najwięcej przypadków leczenia pacjentów z rozpoznaniem C91.1 rozliczono w 2015 r. w Mazowieckim Oddziale Wojewódzkim NFZ (2 322 chorych) oraz oddziałach Śląskim (1 896 chorych) i Dolnośląskim (1 548 chorych). Najmniej przypadków rozliczono w Lubuskim Oddziale Wojewódzkim NFZ (314 chorych) oraz oddziałach Opolskim (389 chorych) i Świętokrzyskim (514 chorych). We wszystkich OW NFZ, z wyjątkiem Zachodniopomorskiego i Opolskiego odnotowano trend wzrostowy liczby leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015.
20. W ujęciu wojewódzkim najwyższą wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 rozliczono w 2015 r. w Mazowieckim Oddziale Wojewódzkim NFZ (9 086 095 zł) oraz oddziałach Wielkopolskim (7 756 484 zł) i Dolnośląskim (6 405 638 zł). Najniższą wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 rozliczono w 2015 r. w Świętokrzyskim Oddziale Wojewódzkim NFZ (791 207 zł) oraz oddziałach Opolskim (880 517 zł) i Podlaskim (931 392 zł). We wszystkich OW

NFZ, z wyjątkiem pięciu (Dolnośląskiego, Kujawsko-pomorskiego, Zachodniopomorskiego, Podlaskiego i Świętokrzyskiego) odnotowano trend wzrostowy wydatków w latach 2013-2015.

21. Największa dostępność do świadczeń w ramach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w 2015 r. występowała w województwach: kujawsko-pomorskim (2,31 zł na mieszkańca), wielkopolskim (2,23 zł) i dolnośląskim (2,20 zł). Najmniejsza dostępność do świadczeń występowała w województwach: świętokrzyskim (0,63 zł na mieszkańca), łódzkim (0,64 zł) i zachodniopomorskim (0,77 zł). Średnia wartość wskaźnika *per capita* dla Polski wynosiła 1,39 zł na mieszkańca.
22. W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, obserwuje się ciągły wzrost zapotrzebowania na świadczenia zdrowotne w zakresie hematologii. Na to zjawisko składa się nie tylko obserwowana od kilkudziesięciu lat zwiększona zapadalność na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego, ale również dynamiczny rozwój metod diagnostycznych i leczniczych, jaki dokonał się w ostatnim czasie.
23. W obszarze nowotworów krwi z uwagi na epidemiologiczną skalę problemu, można zbudować efektywny system modelowy, będący inspiracją do dalszych działań w leczeniu nowotworów ogółem, a być może dla całego systemu ochrony zdrowia.
24. Ważne jest, aby proces diagnostyki i leczenia nowotworów hematologicznych opierał się na krajowych wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dostosowanych do uwarunkowań społecznych, organizacyjnych i ekonomicznych.
25. W związku z procesem tworzenia map potrzeb zdrowotnych, należy opracować projekt krajowej sieci hematologicznej opartej na danych epidemiologicznych, zasobach lekarzy i podmiotów leczniczych z uwzględnieniem ich poziomów referencyjności.
26. Należy wprowadzić zmiany w finansowaniu świadczeń hematologicznych, a w szczególności objąć nielimitowanym finansowaniem wszystkie świadczenia z zakresu onkohematologii oraz zlikwidować stawkę degresywną w wybranych schorzeniach onkohematologicznych.
27. Technologie medyczne powinny być jednym z kluczowych elementów nowoczesnego i sprawnego systemu opieki onkohematologicznej. Szczególnie dotyczy to technologii lekowych, które obok hematologii transplantacyjnej są głównym narzędziem w terapii nowotworów krwi.
28. Pojawia się coraz silniejsza potrzeba powołania w Polsce ośrodków referencyjnych leczących choroby hematoonkologiczne.
29. Zasady rekrutacji pacjentów do programów lekowych zezwalających na podanie nowych produktów leczniczych w hematoonkologii wymagają zmian. W obecnej postaci stanowią przykład utrudniania dostępu chorym, a jedynie chronią finanse płatnika państwowego. Sugerujemy analizę dostępności z możliwością podawania nowych produktów leczniczych w I i II rzucie leczenia.
30. Właściwy dobór produktów leczniczych dla pacjentów hematoonkologicznych wymaga właściwego ustawienia badań cytomolekularnych w oparciu o akredytowane laboratoria diagnostyczne.
31. Negocjacje cenowe z dostawcami produktów leczniczych wymagają większej elastyczności na rzecz pełniejszego wykorzystania mechanizmów RSS.

8. REKOMENDACJE

Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego, na podstawie danych zawartych w raporcie oraz stanowisk i wniosków zaprezentowanych przez ekspertów klinicznych i środowisko pacjentów, przedstawia propozycje rekomendacji w zakresie opracowania rozwiązań systemowych dotyczących optymalnego zarządzania chorobą – przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) w Polsce.

1. W celu poprawy jakości diagnostyki, efektywności oraz kompleksowości leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową należy zoptymalizować i skoordynować system organizacji i funkcjonowania leczenia nowotworów krwi w Polsce.

Uzasadnienie: W celu poprawy jakości danych epidemiologicznych oraz precyzyjnej identyfikacji jednostek chorobowych konieczna jest pilna weryfikacja obowiązujących rozpoznań klinicznych w chorobach hematologicznych do aktualnej wiedzy medycznej. W celu poprawy efektywności monitorowania poszczególnych nowotworów hematologicznych w powiązaniu z wydatkami płatnika publicznego należy ewolucyjnie dokonać zmian w Krajowym Rejestrze Nowotworów w kierunku rejestru kontraktowego, umożliwiającego połączenie sprawozdawczości rejestrowej z rozliczeniową z płatnikiem. W celu poprawy jakości udzielanych świadczeń w powiązaniu z optymalnym wykorzystaniem zasobów w hematologii należy wprowadzić trzy poziomy referencyjności dla podmiotów leczniczych udzielających świadczeń z zakresu hematologii na podstawie kryteriów określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia. W związku z procesem tworzenia map potrzeb zdrowotnych należy opracować projekt Krajowej Sieci Hematologicznej opartej na danych epidemiologicznych, zasobach lekarzy hematologów i podmiotów leczniczych z uwzględnieniem ich poziomów referencyjności w zakresie hematologii. Ponadto Ministerstwo Zdrowia powinno ułatwić możliwość uzyskania specjalizacji z hematologii poprzez zwiększenie liczby miejsc specjalizacyjnych w trybie rezydenckim dla lekarzy rozpoczynających kształcenie podyplomowe według modułowego programu specjalizacji. Należy wprowadzić zmiany w finansowaniu świadczeń hematologicznych, a w szczególności objąć nielimitowanym finansowaniem wszystkie świadczeń z zakresu onkohematologii oraz zlikwidować stawkę degresywną w wybranych schorzeniach onkohematologicznych.

2. Przewlekła białaczka limfocytowa jako choroba sieroca oraz dotycząca chorych starszych powinna być traktowana priorytetowo w systemie ochrony zdrowia w Polsce.

Uzasadnienie: Polskie społeczeństwo starzeje się, w 2013 r. liczba osób w wieku 65+ wynosiła ok. 6 mln, natomiast w 2015 r. wyniesie ok. 11 mln. Wiek jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na wzrost zapadalności i chorobowości na CLL. Biorąc pod uwagę zapisy konstytucyjne (Art. 68), a także sierocy i zagrażający życiu charakter przewlekłej białaczki limfocytowej, należy to schorzenie potraktować priorytetowo.

3. Zalecane jest opracowywanie i propagowanie standardów diagnostyki i leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.

Uzasadnienie: Krajowe standardy opieki nad chorym z przewlekłą białaczką limfocytową powinny być opracowywane przez Polskie Towarzystwo Hematologów Transfuzjologów oraz Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), uwzględniając międzynarodowe wytyczne i zalecenia kliniczne. Procedury wynikające z tych zaleceń powinny być refundowane i właściwie wycenione przez płatnika publicznego. Bardzo istotnym elementem standardów powinna być edukacja oraz wytyczne dla lekarzy POZ i lekarzy rodzinnych celem poprawy diagnozowania chorych na CLL oraz kierowania ich do specjalistów hematologów. W tym kontekście istotna jest współpraca ze stowarzyszeniami reprezentującymi chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, głównie w zakresie edukacji i odpowiedzialnej informacji o możliwościach terapeutycznych.

4. W celu optymalizacji dostępu polskich chorych z przewlekłą białaczką limfocytową do leczenia farmakologicznego zawartego w standardach klinicznych i zarejestrowanego w Unii Europejskiej, należy jak najszybciej wprowadzić jego refundację publiczną w formie programów lekowych finansowanych przez NFZ.

Uzasadnienie: W Polsce chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową mają dostęp tylko do czterech z siedmiu zarejestrowanych w Unii Europejskiej technologii lekowych zawartych w obowiązujących wytycznych leczenia CLL. Z racji na wysokie koszty terapii najbardziej uzasadnionym jest refundowanie tych leków w ramach programów lekowych. Narzędzie to pozwala na kwalifikowanie chorych w oparciu o szczegółowe kryteria włączenia do programu i monitorowanie leczenia. Prezes NFZ może również powołać Zespół Koordynacyjny, który kwalifikuje chorych do programu i weryfikuje skuteczność leczenia w oparciu o zapisy programu lekowego.

5. Stworzenie krajowego rejestru chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.

Uzasadnienie: Krajowy rejestr chorych na przewlekłą białaczką limfocytową byłby optymalnym narzędziem służącym do monitorowania skuteczności i kosztów terapii oraz podejmowania kompleksowych decyzji terapeutycznych i systemowych. Rejestr mógłby być prowadzony przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) we współpracy z Ministerstwem Zdrowia i NFZ.

9. KOMENTARZE

9.1. PROF. DR HAB. MED. DARIUSZ WOŁOWIEC, KATEDRA I KLINIKA HEMATOLOGII, NOWOTWORÓW KRWI I TRANSPLANTACJI SZPIKU UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Opiniowane opracowanie jest w świetle mojej wiedzy pierwszą i jedyną analizą dot. różnorodnych aspektów systemowych dot. przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce. Opracowanie zawiera szereg niezwykle ciekawych informacji, które są po raz pierwszy tak zebrane i prezentowane.

Na początek kilka informacji na temat choroby zbyt może mało omówionych w raporcie.

Przewlekła białaczka limfocytowa (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) jest najczęściej występującym nowotworem krwi i cechuje się szeregiem unikalnych cech utrudniających dogłębną ocenę sytuacji epidemiologicznej. Do tych cech należą: bardzo długo bezobjawowy przebieg, nieobecność konieczności leczenia u wielu chorych i istnienie odmian opornych na dostępne leczenie. To powoduje, że obecny system zbierania danych epidemiologicznych oparty na klasyfikacji ICD10 nie różnicuje sytuacji wymagających bardzo odmiennego postępowania. Z opartej na bardzo niewielkiej liczbie chorych analizie Charlińskiego [1] wynika, że w chwili rozpoznania (ten sam numer ICD10) tylko ok. ¼ chorych wymaga leczenia, a spośród pozostałych ¾ jedna trzecia (a więc ok. ¼ wszystkich chorych) nigdy nie będzie wymagać leczenia i umrze z innych powodów. Ponieważ chorzy wymagający leczenia w chwili rozpoznania najprawdopodobniej od kilku już lat chorowali bezobjawowo można sądzić, że rzeczywista liczba chorych jest o ok. ¼ większa niż wynika ze sprawozdawanych zachorowań. Z drugiej strony istnieje też tu zapewne niedoraportowanie sięgające co najmniej kilkunastu procent chorych, tym bardziej, że lekarze pierwszego kontaktu często składają niewielką limfocytozę na karb infekcji wirusowej i nie kierują takich chorych do hematologa.

Z takiego przebiegu choroby wynika też, że mniej więcej połowa chorych wymaga od służby zdrowia jedynie postawienia rozpoznania oraz obserwacji, a leczenia wymaga jedynie pozostała połowa. Taki rozdział procentowy jest niestety zaproponowany przez mnie arbitralnie, gdyż nie ma tu dostępnych statystyk. Na połowę chorych jedynie obserwowanych, składają się chorzy bieżąco rozpoznani w stadium nie wymagającym leczenia i podobni chorzy z poprzednich lat. Na drugą połowę, chorzy rozpoznani w stadium wymagającym leczenia oraz chorzy, którzy pierwotnie nie wymagali leczenia, ale w czasie (nawet kilkuletniej) obserwacji spełnili kryteria rozpoczęcia leczenia. Chorzy, którzy nie wymagają leczenia oprócz postawienia rozpoznania wymagają 4 wizyt ambulatoryjnych rocznie (tzw. strategia obserwuj i czekaj), a bardziej złożonej i kosztownej diagnostyki wtedy, kiedy zaczną spełniać kryteria rozpoczęcia leczenia. Postawienie rozpoznania wymaga co najmniej badania immunofenotypowego krwi obwodowej, którego koszt ok. 10-krotnie przekracza refundację za wizytę specjalistyczną i które z tego powodu jest zwykle realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej.

Jeżeli choroba jest bardziej zaawansowana i konieczne jest badanie szpiku to jego koszt znacząco przekracza również koszt hospitalizacji jednodniowej (konieczne badanie cytologiczne, immunofenotypowe i cytogenetyczne, a niekiedy molekularne szpiku) oraz badanie USG śledziony i ew. powiększonych węzłów chłonnych. Wtedy konieczna jest ok. 3-dniowa hospitalizacja lub zadłużenie szpitala. Inną możliwością jest niewykonanie przy tej okazji badania cytogenetycznego (obecnie tylko ok. 18 proc. chorych na CLL ma wykonywane takie badanie) kosztującego kilkaset złotych. To z kolei skutkuje nierozpoznawaniem wariantów CLL cechujących się złym rokowaniem np. delecji 17p. Jeszcze gorzej wygląda sprawa z badaniem molekularnym (wykrywanie mutacji p53). Badania te nie są oddzielnie finansowane.

Z drugiej strony, z punktu widzenia pojedynczego lekarza opiekującego się chorym sytuacja sprowadza się do dylematu: po co wykonywać drogie nier refundowane badanie, skoro i tak terapia w razie wykrycia mutacji jest niedostępna dla chorego? Obecnie jedyną dostępną w Polsce dla takich chorych metodą leczenia jest przeszczepienie

alogenicznego szpiku, które jednak ze względu na swoją toksyczność może być wykorzystane jedynie u młodszych chorych bez poważnych schorzeń towarzyszących.

Dodatkowym problemem mniej zaznaczonym w opracowaniu jest fakt, że przy średniej wieku zachorowań na CLL ok. 72 roku życia istotna (ale trudna do określenia) liczba chorych ze względu na ciężki stan ogólny wynikający z innych schorzeń towarzyszących, nie będzie się kwalifikować do żadnego leczenia o istotnych działaniach niepożądanych (a to dot. większości terapii wykazujących skuteczność przeciwbiałaczkową). To oznacza także, że mimo względnej częstości występowania CLL wśród nowotworów krwi liczba chorych kwalifikujących się do drogich innowacyjnych terapii będzie mniejsza niż można na podstawie danych epidemiologicznych prognozować i będzie to wynikało z przyczyn medycznych, a nie ilości dostępnych środków.

Jeśli chodzi o analizę świadczeń to postulowałbym wyodrębnienie hospitalizacji jednodniowych jako bardzo typowego świadczenia dla hematologii. Obecnie bardzo duża część diagnostyki oraz leczenia jest wykonywana w tym trybie. Bardzo duża część świadczeń realizowanych dawniej w trakcie hospitalizacji wielodniowych została przeniesiona do tzw. oddziałów dziennych, w tym wspomniana w raporcie standardowa immunochemoterapia FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) lub BR (bendamustyna, rytuksymab) czy wreszcie ChI-R (chlorambucyl, rytuksymab). Informatywne byłoby też określenie liczby chorych otrzymujących w ciągu roku wyłącznie świadczenia ambulatoryjne, liczby chorych otrzymujących w ciągu roku zarówno świadczenia ambulatoryjne i jak i jednodniowe oraz liczby chorych hospitalizowanych bardziej długoterminowo. Byłoby to przydatne z punktu widzenia prognozowania potrzeb rozwojowych.

Trzeba tutaj też zdawać sobie sprawę, że rozwój oddziałów dziennych w przypadku chorób przewlekłych nie spowoduje zmniejszenia zapotrzebowania na hospitalizacje stacjonarne. Chory przewlekle może być latami leczony ambulatoryjnie i w oddziale dziennym, ale prędzej czy później jego stan się pogorszy i będzie on wymagał hospitalizacji stacjonarnej. Rozwój oddziałów dziennych ograniczy jedynie liczbę hospitalizacji stacjonarnych w ciągu całego życia pacjenta.

Jeśli chodzi o rekomendacje to odnosząc się do pkt. 1: w Polsce hematologia jest dobrze zorganizowana. To jest łącznie ok. 40 ośrodków, spośród których rolę ośrodków referencyjnych pełnią kliniki uniwersyteckie i Instytut Hematologii i Transfuzjologii, a także Klinika Chłoniaków Centrum Onkologii. Z wyjątkiem województw łódzkiego, świętokrzyskiego oraz opolskiego w województwach są co najmniej dwa ośrodki hematologiczne, a w województwie mazowieckim nawet 5. Biorąc pod uwagę, że mamy 16 konsultantów wojewódzkich i konsultanta krajowego to prawie połową ośrodków kierują osoby pełniące takie funkcje i bezpośrednio zarządzają referowaniem chorych do leczenia w swoich województwach. W ostatnich latach zostały rozwiązane najbardziej palące problemy tj. utworzenie drugiego ośrodka w województwie warmińsko-mazurskim i rozwój ośrodka w województwie lubuskim. Powstały kliniki w województwie kujawsko-pomorskim i podkarpackim. W każdym województwie jest przynajmniej jeden ośrodek akredytowany do kształcenia specjalizacyjnego w dziedzinie hematologii. Słuszny jest postulat zwiększenia liczby miejsc rezydenckich w hematologii, gdyż mimo zwiększania liczby lekarzy kształconych w systemie pozarezydenckim liczba hematologów jest i będzie niewystarczająca, a z kolei ich dostępność stanowi podstawowe ograniczenie rozwoju leczenia ambulatoryjnego w hematologii. Wynika to stąd, że w ambulatorium lekarz musi sam podejmować decyzje, więc musi być całkowicie merytorycznie przygotowany. W warunkach szpitalnych kilku lekarzy prowadzących chorych pracuje pod nadzorem jednego specjalisty, który pomaga w podejmowaniu trudnych decyzji.

Problemem jest powszechny niedobór łóżek szpitalnych w hematologii wynikający z wymienionych już przyczyn, przede wszystkim wydłużającego się stale czasu życia z chorobą, a więc liczby świadczeń na chorego w czasie jego coraz dłuższego życia. Ciągłe, szybkie i trwałe wyleczenie jest nieosiągalne dla większości chorych na nowotwory krwi i dot. to również CLL. Z raportu wynika także, że liczba nowych zachorowań na CLL stale się zwiększa i w związku ze starzeniem się społeczeństwa będzie się nadal zwiększać.

Odnosnie standardów postępowania w odniesieniu do CLL to pierwsze takie opracowanie w Polsce powstało w 2000 r. [2] pod egidą Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), następne cztery [3, 4] pod egidą Polskiej Unii Onkologii w latach odpowiednio 2007, 2009, 2011 i 2013. Ponadto, w 2015 r. ukazało się opracowanie pod egidą PTHiT [5]. Z kolei, w Acta Haematologica Polonica publikowano ich bardziej rozwinięte wersje ostatnia w 2016 r. Dodatkowo, polscy hematolodzy brali udział w przygotowaniu rekomendacji międzynarodowych [6, 7]. Polskie (aktualizowane) standardy postępowania nie są prostym powieleniem standardów międzynarodowych, a raczej dostosowują te ostatnie do polskich możliwości.

Istnieje oczywiście problem z dostępnością nowych leków i tutaj uważam za niewłaściwe zrezygnowanie z procedury chemioterapii niestandardowej bez jakiegokolwiek procedury następczej. Ze swojej strony proponowałem próbną wprowadzanie nowego leku z nadzorem badawczym. W tej propozycji pierwotnie ustanawiano program dla leczenia określonej liczby chorych np. 100 i wyznaczano ośrodek uniwersytecki, który zbierałby i opracowałby wyniki tego leczenia, przedstawiał analizę i kontynuacja programu byłaby zależna od wyniku tej analizy. Natomiast pojawił się kolejny sposób ograniczania dostępu chorych do leczenia i dot. on właśnie przewlekłej białaczki limfocytowej. Dla tego schorzenia ustanowiono w 2016 r. program leczenia przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20: obinutuzumabem, a następnie np. w województwie mazowieckim tak sformułowano warunki dostępu do tego programu, że żadna z czterech wiodących instytucji hematologicznych (Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Onkologii, Szpital MSWiA i SP CSK WUM na Banacha) nie dostała na ten program kontraktu. Trudno mówić o referencyjności jeśli ani ośrodek kierowany przez konsultanta krajowego ani ośrodek zatrudniający konsultanta wojewódzkiego nie może zapewnić chorym dostępu do wszystkich refundowanych w Polsce terapii w schorzeniu z ich specjalności.

Podsumowując, opiniowane opracowanie jest pierwszym całościowym opracowaniem problemu CLL z punktu widzenia polskiego systemu ochrony zdrowia zawierającym wzajemnie uzupełniające się stanowiska wynikające z epidemiologicznego, lekarskiego, ekonomicznego i pacjenckiego punktu widzenia i powinno się przyczynić do lepszego zaspokojenia potrzeb chorych dotkniętych tym schorzeniem, a zwłaszcza jego odmianami wymagającymi bardzo specjalistycznego rozpoznawania i leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Charliński G., Analiza metod, wyników leczenia oraz przyczyn zgonów u nieselekcjonowanych chorych na najczęściej występujące nowotwory krwi, Rozprawa doktorska, WUM, 2010.
2. Robak T., Kasznicki M., Standard postępowania w przewlekłej białaczce limfatycznej (PBL) [w:] Jędrzejczak W.W., Podolak-Dawidziak M., Standardy w hematologii, Volumed Wrocław 2000, s. 109-112.
3. Robak T., Błoński J.Z., Góra-Tybor J., Przewlekła białaczka limfocytowa [w:] Krzakowski M., Herman K., Jassem J., Jędrzejczak W.W., Kowalczyk J.R., Podolak-Dawidziak M., Reinfuss M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-leczniczego w nowotworach złośliwych, Via Medica Gdańsk 2007, s. 515-520. I aktualizacje w latach 2009 i 2011.
4. Warzocha K., Przewlekła białaczka limfocytowa [w:] Krzakowski M., Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-leczniczego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Via Medica Gdańsk 2013, s. 823-834.
5. Błoński J.Z., Robak T., Zasady postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej [w:] Jędrzejczak W.W., Robak T., Podolak-Dawidziak M. (red): Praktyka hematologiczna, Termedia, Poznań 2015, s. 209-216.
6. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Hillmen P., Hallek M., Buske C., ESMO Guidelines Committee Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol. 2015, Suppl 5:v78-84.
7. Dreger P., Corradini P., Kimby E., Michallet M., Milligan D., Schetelig J., Wiktor-Jędrzejczak W., Niederwieser D., Hallek M., Montserrat E., Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus, Leukemia 2007, 21:12-7.

9.2. Prof. dr hab. med. Tadeusz Robak, Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego, Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Autorzy niniejszego raportu postawili sobie za zadanie przedstawienie danych dotyczących opieki nad chorymi na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL), mogących być pomocnymi w racjonalizacji i optymalizacji organizacji opieki medycznej oraz finansowania świadczeń w zakresie diagnostyki i leczenia tej jednostki chorobowej. Opracowanie to jest kolejnym raportem poświęconym istotnym wyzwaniom dla organizacji opieki onkologicznej i hematoonkologicznej. Poprzedni raport dotyczący hematologii poświęcony był szerokiemu zakresowi chorób nowotworowych układu krwiotwórczego i chłonnego, w niniejszym natomiast Autorzy skupili się na jednej tylko patologii – przewlekłej białaczce limfocytowej. Wybór tej właśnie choroby można uzasadnić tym, że jest to najczęstsza białaczka występująca w populacji naszej strefy geograficznej, a zapadalność na nią zwiększa się w miarę starzenia się społeczeństwa.

Pomimo ograniczenia się do jednej jednostki chorobowej, Autorzy opracowując zagadnienie musieli zmierzyć się z podobnymi trudnościami metodologicznymi co przygotowując poprzedni raport dotyczący szerszego spektrum chorób hematoonkologicznych. Pozyskiwanie danych sprawozdawczych było ułatwione tym, że przedmiotowej chorobie przypisany jest jeden właściwy tylko dla niej kod wg klasyfikacji ICD-10 (C91.1), inaczej niż to ma miejsce w chłoniakach nie-Hodgkina, gdzie klasyfikacja ICD-10 zupełnie nie odpowiada obecnie stosowanemu systemowi klasyfikacyjnemu. Pomimo tego jednak, niektóre statystyki, np. ZUS, operują jedynie 3-znakowymi kodami ICD-10, w tym przypadku C91, nie odróżniają więc PBL od zupełnie różnej od niej ostrej białaczki limfoblastycznej (C91.0). Trudności wynikają też z tego, że podobnie jak w innych chorobach onkohematologicznych nie mamy wiarygodnych statystyk dotyczących zapadalności i chorobowości na tę białaczkę, a ponadto ta choroba jest prawdopodobnie niedodiagnozowana z uwagi na często zupełnie bezobjawowy przebieg, przynajmniej w początkowych stadiach. Specyfiką tej choroby, utrudniającą jej analizę z punktu widzenia wpływu na zdrowie publiczne, jest duża różnorodność przebiegu klinicznego: od wieloletniego, skąpo- lub wręcz bezobjawowego, do szybkiego, dynamicznego i prowadzącego w krótkim czasie do zgonu. W odróżnieniu od większości chorób onkohematologicznych, istotną rolę w opiece nad pacjentami z indolentną postacią omawianej białaczki powinien odgrywać lekarz podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Jest to też choroba, która jest wciąż nieuleczalna, ale w której dokonał się w ostatnich latach duży postęp w opracowaniu nowych technologii leczniczych, wydłużających przeżycie pacjentów i poprawiających jego jakość. Należy jednak pamiętać, że te nowe terapie są ogromnie kosztochłonne, co stwarza duże problemy w uzyskaniu przez polskich pacjentów dostępności do nich. Mamy tu więc sytuację inną niż np. w ostrych białaczkach, średni koszt leczenia których jest porównywalny dla wszystkich pacjentów. W przypadku PBL natomiast u sporej części pacjentów nie ma potrzeby leczenia farmakologicznego, a więc nie stanowią oni obciążenia dla płatnika publicznego, pozostali natomiast wymagają kosztochłonnej farmakoterapii. Ta różnorodność przebiegu klinicznego i kosztów opieki nad chorymi na PBL jest niewątpliwie czynnikiem utrudniającym analizę tej choroby z punktu widzenia optymalizacji opieki nad dotkniętymi nią pacjentami.

W pierwszej części opracowania zostały przedstawione podstawowe dane epidemiologiczno-kliniczne PBL. Autorzy omówili w zwięzły, ale czytelny sposób występowanie choroby, obraz kliniczny, rozpoznanie, czynniki rokownicze, zasady leczenia i rokowanie. Ilustracją powyższych rozważań na temat dokonującego się postępu w opracowaniu nowych technologii leczniczych i niedostatecznego do nich dostępu dla polskich chorych jest tabela 1. Pokazuje ona, że w latach 2010-2015 Europejska Agencja Leków zarejestrowała sześć nowych cząsteczek do leczenia chorych na PBL w pierwszej linii bądź w postaciach opornych/nawrotowych: trzy przeciwciała skierowane przeciw antygenowi CD20 (rytuksymab, obinutuzumab i ofatumumab), dwie tzw. małe cząsteczki hamujące szlak przekazywania sygnałów zależny od BCR (idelalizybi i ibrutinib) oraz bendamustynę. Spośród nich jedynie trzy: rytuksymab, obinutuzumab oraz bendamustyna, są dostępne dla polskiej populacji pacjentów.

Drugi rozdział opracowania jest poświęcony przedstawieniu danych statystycznych dotyczących zachorowalności i umieralności na PBL w latach 1999-2013. Według Krajowego Rejestru Nowotworów, PBL stanowiła w 2013 r. 1,3 proc. wszystkich zachorowań na nowotwory w populacji mężczyzn i 1 proc. zachorowań w populacji kobiet. Liczba zachorowań na CLL w latach 1999-2013 wzrosła ponad dwukrotnie: 782 zachorowania w 1999 r. wobec 1749 w 2013 r. Zgodnie ze statystykami światowymi, PBL występuje przede wszystkim u osób starszych, gdyż mediana wieku zachorowania wynosi ponad 70 lata, a zaledwie ok. 10 proc. zachorowań następuje przed 50 rokiem życia. Ważnym spostrzeżeniem jest poprawa standaryzowanych względnych wskaźników 5-letnich przeżyć chorych na PBL (68 proc. u kobiet i 55,8 proc. u mężczyzn).

W trzecim rozdziale Autorzy omówili wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu refundacji świadczeń zdrowotnych chorym na PBL w latach 2013-2015, opierając się na danych sprawozdawczych NFZ. Zgodnie ze wspomnianym wyżej trendem wzrostowym zachorowalności na PBL, stwierdza się też zwiększenie liczby świadczeniobiorców sprawozdawanych do NFZ tym okresie: w 2013 r. – 12 235, w 2014 r. – 14 547, natomiast w 2015 r. – 15 571 osób. Uznając, że każdy chory z rozpoznaniem co najmniej raz w roku korzysta z porady w ramach NFZ można te dane przyjąć jako wskaźnik chorobowości na omawianą białaczkę. Odpowiednio do tego trendu zwiększyła się też wartość rozliczonych procedur (odpowiednio 45 924 521,04 zł, 48 238 591,77 zł i 53 578 946,05 zł). Zgodnie z charakterem choroby, która u znacznej części chorych w niewielkim tylko stopniu upośledza jakość życia, świadczenia na ich rzecz udzielane są w zdecydowanej większości w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (ok. 70 proc. świadczeń). Około jedna czwarta świadczeń jest realizowana jako leczenie szpitalne (ten rodzaj świadczeń obejmuje też hospitalizacje jednodniowe). Lekarze POZ udzielili jedynie mniej niż 10 proc. rozliczonych świadczeń, choć należy odnotować z satysfakcją wzrost tego odsetka z 5,96 proc. w 2013 r. do 8,21 proc. w 2015 r. Wydaje się możliwe i celowe dalsze zwiększenie udziału lekarzy POZ w opiece nad chorymi na PBL, co niewątpliwie istotnie odciąży placówki specjalistyczne od prowadzenia pacjentów, mogących z powodzeniem pozostawać przez całą, nieraz wieloletnią stabilną fazę choroby, pod opieką swoich lekarzy rodzinnych. Nie dziwi, że koszty hospitalizacji stanowią ponad 90% całości wydatków płatnika publicznego na opiekę nad pacjentami z PBL. Wynika to nie tylko z kosztochłonności leczenia cytostatycznego realizowanego w warunkach szpitalnych, ale też z praktyki hospitalizacji pacjentów wymagających drogich procedur diagnostycznych, co z kolei pozostaje w związku z niską wyceną porad ambulatoryjnych. Najwięcej świadczeń rozliczono przez oddziały NFZ: mazowiecki, śląski, dolnośląski, wielkopolski, małopolski i łódzki – a więc działające na obszarze województw z największą liczbą mieszkańców i z najgęstsza siecią specjalistycznych placówek hematologicznych. Wyliczono też ilość środków przeznaczonych rocznie przez oddział wojewódzki NFZ na mieszkańca w danym województwie (standaryzowany wskaźnik per capita), potraktowany jako wskaźnik dostępności chorych do świadczeń. Największa dostępność chorych do świadczeń w ramach leczenia PBL w 2015 r. została odnotowana w województwach: kujawsko-pomorskim, wielkopolskim i dolnośląskim, najmniejsza zaś w województwach: świętokrzyskim, łódzkim i zachodniopomorskim. W związku z toczącą się wciąż dyskusją nad tzw. pakietem onkologicznym i jego przydatnością do realizacji zadań państwa w zapewnieniu ludności optymalnego dostępu do opieki zdrowotnej w obszarze onkologii, co budzi wciąż kontrowersje szczególnie w hematatoonkologii, bardzo interesujące byłoby przeanalizowanie udziału świadczeń rozliczonych w ramach karty DIL0 w stosunku do świadczeń tzw. limitowanych.

Bardzo interesujące propozycje dotyczące rozwiązań systemowych dotyczących opieki hematatoonkologicznej zostały przedstawione w rozdziale 4. Mowa jest tam między innymi o konieczności opracowania i stałej aktualizacji rekomendacji i algorytmów postępowania w chorobach hematatoonkologicznych, wprowadzenia poziomów referencyjności dla podmiotów udzielających świadczeń w tym obszarze, utworzenia krajowej sieci onkologicznej i hematologicznej oraz istotnych zmian w finansowaniu świadczeń z omawianego zakresu, w tym zniesienia limitu oraz stawki degresywnej. Te propozycje, będące przedmiotem dyskusji na różnych forach z udziałem przedstawicieli środowiska hematologicznego oraz organów Państwa odpowiedzialnych za kreowanie i realizację polityki zdrowotnej, powinny być nadal procedowane z intencją ich szybkiej implementacji do systemu opieki nad chorymi na nowotwory krwi.

Podsumowując, przedstawiony mi do oceny raport jest kolejną cenną inicjatywą zespołu Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego, wpisującą się w toczącą się obecnie dyskusję

nad kierunkami zmian w organizacji opieki zdrowotnej szczególnie w obszarze onkologii. Dokument zawiera cenne informacje, w szczególności dotyczące epidemiologii PBL i jej trendów, oraz zagadnień realizacji potrzeb zdrowotnych społeczeństwa w tym obszarze. Dokument zasługuje na szerokie rozpowszechnienie, gdyż zawarte w nim informacje mogą być pomocne nie tylko do rozpoznawania niezaspokojonych potrzeb w tym zakresie, ale też i do innych opracowań mających na celu na przykład logistyczne przygotowanie wprowadzenia nowych technologii leczniczych. Sformułowane przez Autorów wnioski winny być przedmiotem szerokiej dyskusji w środowisku medycznym i uwzględnione przez podmioty zaangażowane w politykę zdrowotną we wciąż trwających pracach nad doskonaleniem systemu opieki nad pacjentami z chorobami onkologicznymi i hematologicznymi. Na szczególne podkreślenie zasługuje nowatorstwo raportu, gdyż w polskim piśmiennictwie nie opublikowano jeszcze tego rodzaju analizy dotyczącej tej najczęstszej białaczki występującej w naszej strefie geograficznej.

10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

| | |
|---|-----------|
| Tabela 1. Nowe cząsteczki zarejestrowane w Unii Europejskiej w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2010-2016 | 11 |
| Tabela 2. Liczba zachorowań, współczynnik surowy i standaryzowany zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 | 14 |
| Tabela 3. Liczba zgonów, współczynnik surowy i standaryzowany umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 | 17 |
| Tabela 4. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem liczby i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. | 23 |
| Tabela 5. Wartość rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem wartości procedur i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. | 24 |
| Tabela 6. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w latach 2013-2015 wg rodzajów świadczeń NFZ | 25 |
| Tabela 7. Wartość i odsetek rodzajów świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2013-2015 u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej C91.1 | 25 |
| Tabela 8. Liczba hospitalizowanych chorych oraz liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015 | 26 |
| Tabela 9. Wskaźnik liczby chirurgów naczyniowych w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców w ujęciu wojewódzkim w 2015 r. | 26 |
| Tabela 9. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015, wg OW NFZ rozliczających, w kolejności od największej liczby chorych | 26 |
| Tabela 10. Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 (zł) w latach 2013-2015, w podziale na oddziały wojewódzkie NFZ, w kolejności od największej wartości | 28 |
| Tabela 11. Wskaźnik per capita w ramach leczenia białaczki przewlekłej limfocytowej w 2015 r., wg województw w kolejności od najwyższego wskaźnika (zł) | 29 |

Spis Rysunków

| | |
|--|-----------|
| Rysunek 1. Udział zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w zachorowaniach na nowotwory ogółem w Polsce w 2013 r. | 13 |
| Rysunek 2. Udział zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w innych białaczkach limfocytowych w Polsce w 2013 r. | 14 |
| Rysunek 3. Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową w zależności od wieku w Polsce w latach 2011-2013 | 15 |
| Rysunek 4. Trendy zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 | 15 |
| Rysunek 5. Trendy zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w wybranych grupach wieku w Polsce w latach 1999-2013 | 16 |
| Rysunek 6. Udział zgonów na przewlekłą białaczkę limfocytową w zgonach nowotworowych ogółem w Polsce w 2013 r. | 18 |
| Rysunek 7. Udział zgonów na przewlekłą białaczkę limfocytową w innych białaczkach limfocytowych w Polsce w 2013 r. | 18 |
| Rysunek 8. Umieralność na przewlekłą białaczkę limfocytową w zależności od wieku w Polsce w latach 2011-2013 | 18 |
| Rysunek 9. Trendy umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 | 19 |
| Rysunek 10. Trendy umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową w wybranych grupach wieku w Polsce w latach 1999-2013 | 19 |
| Rysunek 11. Standaryzowane względne wskaźniki przeży 5-letnich w Polsce w latach 1999-2009 | 20 |
| Rysunek 12. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem liczby i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. | 23 |

| | |
|--|-----------|
| Rysunek 13. Wartość rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem wartości procedur i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. | 24 |
| Rysunek 14. Liczba hospitalizowanych chorych oraz liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015 | 26 |
| Rysunek 15. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015, wg OW NFZ rozliczających, w kolejności od największej liczby chorych | 27 |
| Rysunek 16. Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych w rozpoznaniu C91.1 (zł) w latach 2013-2015, w podziale na oddziały wojewódzkie NFZ | 28 |
| Rysunek 17. Wskaźnik per capita w ramach leczenia białaczki przewlekłej limfocytowej w 2015 r., wg województw (zł) | 30 |

11. BIBLIOGRAFIA

Źródła drukowane:

- Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S., Barrientos J.C., Kay N.E., Reddy N.M., Coutre S., Tam C.S., Mulligan S.P., Jaeger U., Devereux S., Barr P.M., Furman R.R., Kipps T.J., Cymbalista F., Pocock C., Thornton P., Caligaris-Cappio F., Robak T., Delgado J., Schuster S.J., Montillo M., Schuh A., de Vos S., Gill D., Bloor A., Dearden C., Moreno C., Jones J.J., Chu A.D., Fardis M., McGreivoy J., Clow F., James D.F., Hillmen P., RESONATE Investigators, Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia, *N Engl J Med.* 2014, 371.
- Corazzari I., Quinn M., Capocaccia R., Standard cancer patient population for age standardising survival ratios, *Eur J Cancer* 2004; 40(15).
- Doll R., Muir C., Waterhouse J. (eds), *Cancer incidence in five continents, Vol.2 IARC*, Lyon 1970.
- Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Hillmen P., Hallek M., Buske C., ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol.* 2015 Sep., 26 Suppl 5.
- Fischer K., Cramer P., Busch R., Böttcher S., Bahlo J., Schubert J., Pflüger K.H., Schott S., Goede V., Isfort S., von Tresckow J., Fink A.M., Bühler A., Winkler D., Kreuzer K.A., Staib P., Ritgen M., Kneba M., Döhner H., Eichhorst B.F., Hallek M., Stilgenbauer S., Wendtner C.M., Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group, *J Clin Oncol.* 2012, 30.
- Furman R.R., Sharman J.P., Coutre S.E., Cheson B.D., Pagel J.M., Hillmen P., Barrientos J.C., Zelenetz A.D., Kipps T.J., Flinn I., Ghia P., Eradat H., Ervin T., Lamanna N., Coiffier B., Pettitt A.R., Ma S., Stilgenbauer S., Cramer P., Aiello M., Johnson D.M., Miller L.L., Li D., Jahn T.M., Dansey R.D., Hallek M., O'Brien S.M., Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia, *N Engl J Med.* 2014, 370.
- Gałązka-Sobotka M., Drapała A., Karczewicz E., Zalewska H., Gierczyński J., Gryglewicz J., Sielicki P., Lech-Marańda E., Warzocha K., Wołowicz D., Raport Hematologia onkologiczna – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego, Warszawa 2015.
- Gierczyński J., Lech-Marańda E., Gałązka-Sobotka M., Gryglewicz J., Didkowska J., Wojciechowska U., Warzocha K., Wyzwania systemowe stojące przed hematologią onkologiczną w aspekcie starzejącego się społeczeństwa w Polsce, *Hematologia* 2015, tom 6, nr 3.
- Goede V., Fischer K., Busch R., Engelke A., Eichhorst B., Wendtner C.M., Chagorova T., de la Serna J., Dilhuydy M.S., Illmer T., Opat S., Owen C.J., Samoylova O., Kreuzer K.A., Stilgenbauer S., Döhner H., Langerak A.W., Ritgen M., Kneba M., Asikanius E., Humphrey K., Wenger M., Hallek M., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions, *N Engl J Med.* 2014, 370.
- Hakulinen T., Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal, *Biometrics* 1982; 38.
- Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A.M., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grünhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P.L., Caligaris-Cappio F., Seymour J.F., Berrebi A., Jäger U., Cazin B., Trneny M., Westermann A., Wendtner C.M., Eichhorst B.F., Staib P., Bühler A., Winkler D., Zenz T., Böttcher S., Ritgen M., Mendila M., Kneba M., Döhner H., Stilgenbauer S., International Group of Investigators, German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet* 2010, 376.
- Hus I., Wołowicz D., Przewlekła białaczka limfocytowa. W: *Hematologia*. Red. Robak T., Warzocha K., Gdańsk, Via Medica 2016.
- Moskal W., Dwilewicz-Trojaczek J., Góra-Tybor J., Hellmann A., Robak T., Sacha T., Warzocha K., Wołowicz D., Hatka H., Raport Hematoonkologia w Polsce, Instytut Ochrony Zdrowia, 2015.

- Robak T., Hus I., Błoński J., Giannopoulos K., Jamroziak K., Roliński J., Smolewski P., Wołowicz D., Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL, Acta Haematol Pol 2014; 45.
- Warzocha K., Krajowa sieć onkologiczna, Hematologia 2013, tom 4, nr 3.
- Warzocha K., Narodowy Instytut Onkologii i Hematologii, Hematologia 2013, tom 4, nr 3.
- Warzocha K., Przewlekła białaczka limfocytowa, Onkologia Kliniczna, t III. Red. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., Gdańsk, Via Medica 2015.

Źródła internetowe:

- Community register of medicinal products for human use, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/register.htm>.
- Ludność według województw – stan na dzień 31.12.2014 r. GUS Dostępne: <http://stat.gov.pl/statystyka-regionalna/rankingistatystyczne/ludnosc-wedlug-wojewodztw/>.
- Policy paper dla ochrony zdrowia na lata 2014-2020. Krajowe ramy strategiczne, Departament Funduszy Europejskich, Ministerstwo Zdrowia.



Wydawnictwo Uczelni Łazarskiego
ul. Świeradowska 43, 02-662 Warszawa Polska
+ 48 /22/ 54-35-450, + 48 /22/ 54-35-410
wydawnictwo@lazarski.edu.pl
www.lazarski.pl

ISBN: 978-83-64054-18-1