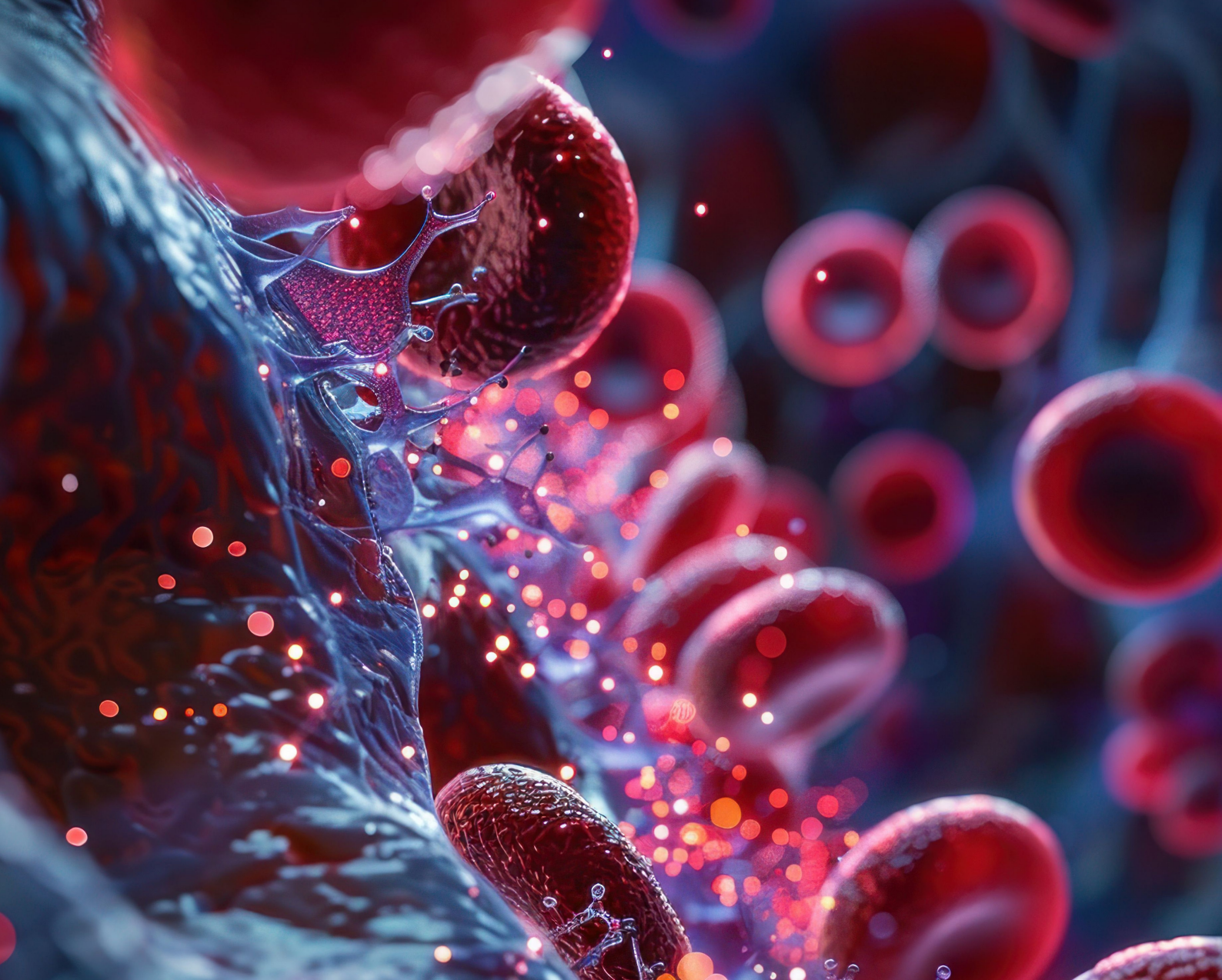




EFEKTYWNE MODELE TERAPEUTYCZNE

JAK POGODZIĆ ROSNĄCE POTRZEBY ZDROWOTNE
Z WYDOLNOŚCIĄ SYSTEMU

TERAPIE OGRANICZONE W CZASIE

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

Warszawa, 2026

Efektywne modele terapeutyczne – Jak pogodzić rosnące potrzeby zdrowotne z wydolnością systemu.
Warszawa 2026

Partnerzy:



Autorzy:

prof. Krzysztof Giannopoulos
prof. Iwona Hus
prof. Krzysztof Jamrozik
Robert Plisko
Katarzyna Lisowska
Krzysztof Jakubiak

Wydawca:

Modern Healthcare Institute
ISBN: 978-83-974241-8-0



Warszawa, 2026

EFEKTYWNE MODELE TERAPEUTYCZNE

JAK POGODZIĆ ROSNĄCE POTRZEBY ZDROWOTNE
Z WYDOLNOŚCIĄ SYSTEMU

TERAPIE OGRANICZONE W CZASIE

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

Warszawa, czerwiec 2026

SPIS TREŚCI

WSTĘP	4
KOMENTARZ	5
ROZDZIAŁ 1. WYZWANIA W POLSKIEJ HEMATOONKOLOGII. EPIDEMIOLOGIA, AOS I OBCIĄŻENIE SYSTEMU TERAPIAMI PRZEWLEKŁYMI W KONTEKŚCIE LECZENIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ (PBL)	6
ROZDZIAŁ 2. TERAPIE OGRANICZONE W CZASIE W LECZENIU CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ – EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA	14
ROZDZIAŁ 3. MIEJSCE TERAPII OGRANICZONYCH W CZASIE W LECZENIU PBL. AKTUALNE STANDARDY LECZENIA PBL – EWOLUCJA STRATEGII TERAPEUTYCZNYCH	20
ROZDZIAŁ 4. EFEKTYWNOŚĆ I OPŁACALNOŚĆ TERAPII OGRANICZONYCH W CZASIE W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ – POLSKIE I MIĘDZYNARODOWE DOŚWIADCZENIA	28
ROZDZIAŁ 5. TERAPIE OGRANICZONE W CZASIE – POTRZEBY I OCZEKIWANIA PACJENTÓW	41
PIŚMIENNICTWO	46

WSTĘP

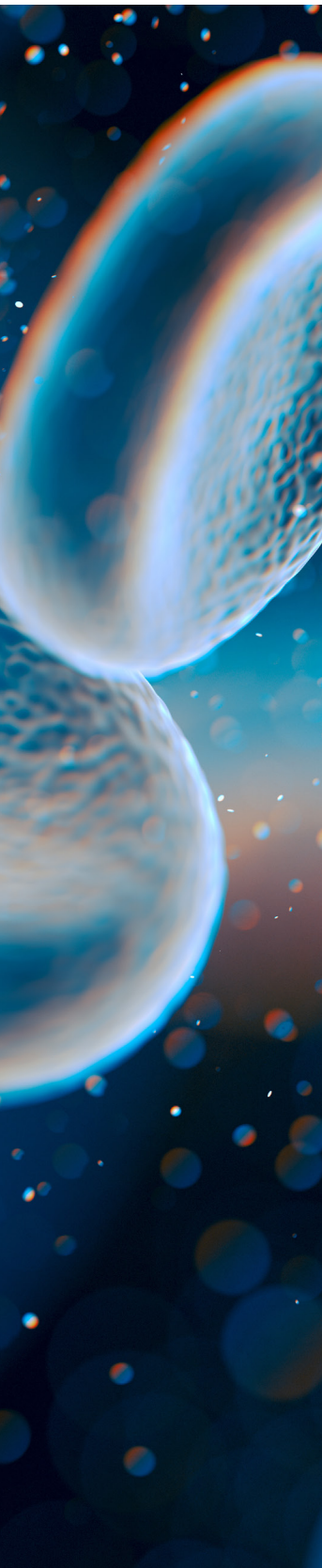
W hematologii doświadczamy bardzo szybkiego rozwoju technologii. Każdego roku pojawiają się coraz nowocześniejsze terapie, rozwijają się nowe strategie leczenia. Efektywna opieka nad chorymi to jednak nie tylko kwestia dostępu do leków, ale również organizacji opieki nad pacjentami, którzy coraz dłużej żyją z chorobą. Tymczasem możliwości finansowe Narodowego Funduszu Zdrowia podlegają w ostatnim czasie rosnącym wyzwaniom.

Potrzebne są rozwiązania, dzięki którym pacjenci będą w optymalny sposób diagnozowani, mieli zapewnioną opiekę na odpowiednim poziomie systemu zaś narastające obciążenie finansowe i kadrowe będzie kontrolowane.

Dzięki rozwojowi technologii możliwa stała się dyskusja o czasie trwania leczenia, która ma wymiar nie tylko kliniczny, ale również systemowy. Terapie ograniczone w czasie mają wysoką skuteczność, a jednocześnie pozwalają ograniczać skutki przewlekłej ekspozycji na leczenie. Ponadto z punktu widzenia płatnika publicznego mogą obniżyć wydatki nawet w krótkim horyzoncie czasowym.

W niniejszym raporcie poddajemy analizie rozwój, możliwości wprowadzania i korzyści ze stosowania terapii ograniczonych w czasie przy leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. W ostatniej dekadzie nastąpiła ewolucja strategii terapeutycznych w PBL, dzięki terapiom celowanym, które umożliwiły także wdrożenie koncepcji leczenia celowanego o określonym czasie trwania.

Polskie i międzynarodowe doświadczenia wskazują, że terapie ograniczone w czasie oferują porównywalną skuteczność kliniczną przy znacząco niższym obciążeniu finansowym. Spełniają także oczekiwania pacjentów dotyczące zmniejszenia obciążenia terapią. Należy jednak pamiętać, że ich dalszy rozwój i wprowadzanie do praktyki klinicznej wymaga odpowiedniej organizacji opieki w ośrodkach hematologicznych oraz rozwiązań systemowych, związanych z jej finansowaniem.



KOMENTARZ

ŁUKASZ ROKICKI

PREZES FUNDACJI CARITA IM. WIESŁAWY ADAMIEC

Przez ostatnie lata w hematologii wydarzyło się bardzo wiele dobrego. Pacjenci mają dziś dostęp do terapii, które jeszcze niedawno były poza ich zasięgiem. Dzięki nowoczesnemu leczeniu wiele chorób krwi przestało być wyrokiem, a stało się schorzeniami, z którymi można żyć przez wiele lat.

Jednocześnie sukces medycyny stworzył nowe wyzwania. Coraz więcej pacjentów pozostaje pod opieką systemu przez długi czas, wymaga regularnych konsultacji, badań i monitorowania. Dlatego dyskusja o przyszłości hematoonkologii nie może dotyczyć wyłącznie dostępu do nowych leków. Musi obejmować także organizację opieki, rolę ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wykorzystanie nowoczesnych technologii oraz efektywne zarządzanie ograniczonymi zasobami systemu ochrony zdrowia.

Jako przedstawiciel organizacji pacjenckiej wielokrotnie słyszę od chorych, że oprócz skuteczności leczenia równie ważne są dla nich codzienność, niezależność i możliwość normalnego

funkcjonowania. Pacjenci chcą pracować, opiekować się rodziną, realizować swoje plany i jak najrzadziej być zmuszeni do podporządkowywania życia chorobie. Dlatego tak istotne staje się poszukiwanie rozwiązań, które pozwalają łączyć wysoką skuteczność terapii z jakością życia.

Potrzebujemy systemu, który będzie przygotowany nie tylko na leczenie choroby, ale także na długoterminową opiekę nad pacjentem. Systemu opartego na współpracy lekarzy, organizacji pacjenckich i decydentów. Tylko w ten sposób będziemy mogli odpowiedzieć na rosnące potrzeby zdrowotne społeczeństwa i jednocześnie zapewnić pacjentom dostęp do nowoczesnej, bezpiecznej i skutecznej opieki.

Mam nadzieję, że przedstawione w raporcie dane oraz doświadczenia ekspertów staną się ważnym głosem w debacie o przyszłości polskiej hematoonkologii. W centrum wszystkich decyzji powinien zawsze pozostawać pacjent – jego potrzeby, bezpieczeństwo oraz dostęp do nowoczesnego, skutecznego i dobrze zorganizowanego leczenia.

ROZDZIAŁ 1.

WYZWANIA W POLSKIEJ HEMATOONKOLOGII

EPIDEMIOLOGIA, AOS I OBCIĄŻENIE SYSTEMU TERAPIAMI PRZEWLEKŁYMI W KONTEKŚCIE LECZENIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ (PBL)

PROF. DR HAB. N. MED. KRZYSZTOF GIANNOPOULOS

ZAKŁAD HEMATOONKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ,
UNIWERSTYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

1.1. EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW HEMATOLOGICZNYCH W POLSCE – DANE I TRENDY

Nowotwory hematologiczne dotyczą istotnej i rosnącej grupy chorych na nowotwory w Polsce. Ich rosnące znaczenie wynika nie tylko z liczby nowych zachorowań, ale również z przewlekłego charakteru wielu chorób, wydłużającego się przeżycia pacjentów oraz konieczności wieloletniego monitorowania, leczenia kolejnych linii i leczenia powikłań. Współczesna hematoonkologia coraz częściej przekształca choroby dawniej związane z niekorzystnym rokowaniem w choroby przewlekłe, co jest niewątpliwym sukcesem klinicznym,

ale jednocześnie tworzy nowe wyzwania organizacyjne, kadrowe i finansowe.

Według pierwszego raportu Polskiego Rejestru Onko-Hematologicznego „Nowotwory hematologiczne w Polsce w 2023 roku” [w 2023 roku w Polsce zarejestrowano 16 302 nowe zachorowania na nowotwory onkohematologiczne oraz 6 968 zgonów z ich powodu](#). W tej grupie 11 434 przypadki dotyczyły nowotworów złośliwych układu chłonnego i krwiotwórczego, klasyfikowanych w kodach ICD-10 C81–C96, natomiast 4 868 przypadków obejmowało nowotwory i stany przednowotworowe układu chłonnego i krwiotwórczego, klasyfikowane jako D45–D47. Raport PROH jest ważnym aktualnym

opracowaniem epidemiologicznym dotyczącym tej grupy chorób w Polsce i stanowi ważny punkt odniesienia dla planowania opieki hematologicznej.

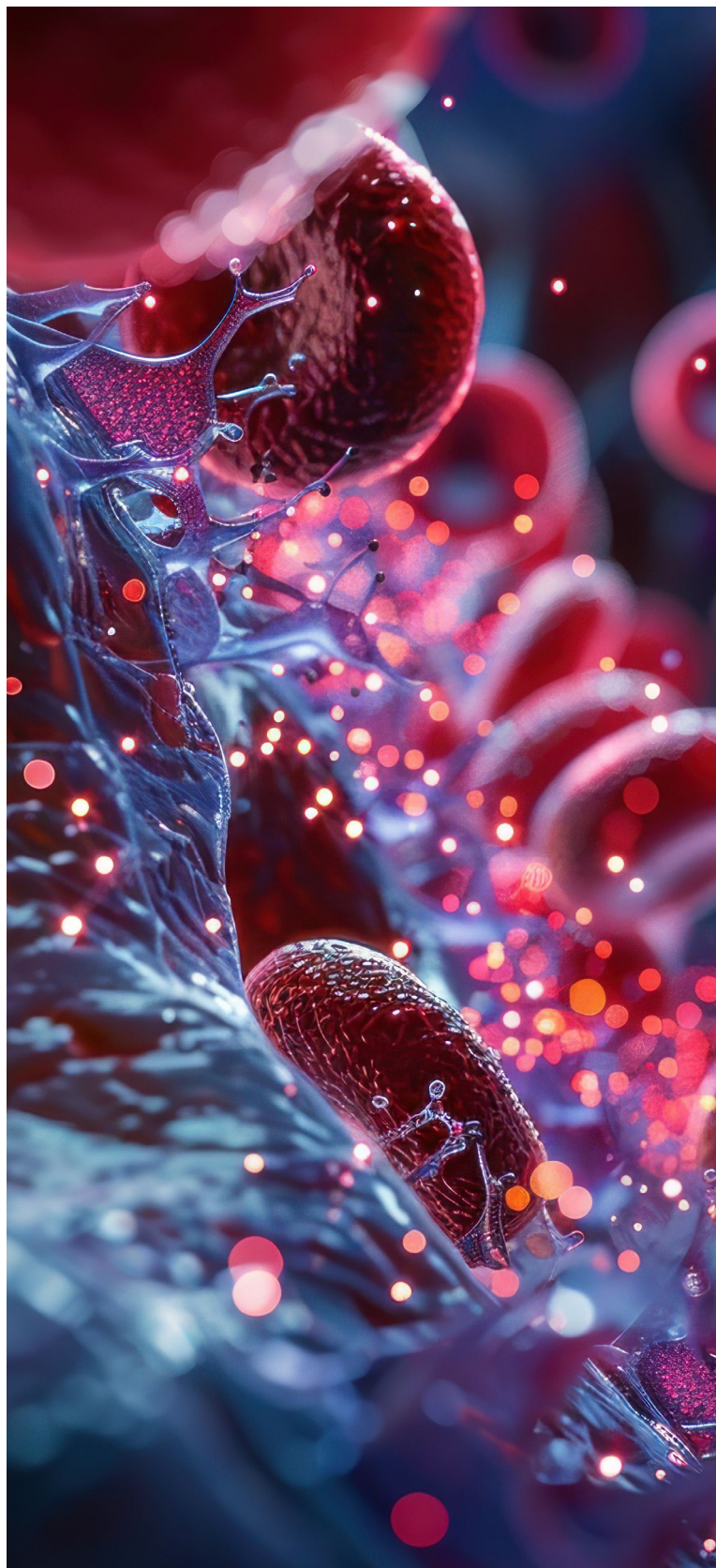
Wśród nowotworów złośliwych układu chłonnego i krwiotwórczego największą grupę stanowiły **chłoniaki – 5 049 zachorowań, czyli 44,2 proc. rozpoznań. Białaczki odpowiadały za 4 159 przypadków, czyli 36,4 proc., a szpiczaki za 2 119 przypadków, czyli 18,5 proc.**

Wśród białaczek szczególne znaczenie ma przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B, która była najczęściej raportowaną jednostką w tej grupie – w 2023 roku odnotowano 1 976 zachorowań, co stanowiło 47,5 proc. wszystkich białaczek zgłoszonych do PROH.

DANE TE POKAZUJĄ, ŻE HEMATOONKOLOGIA WYMAGA ODRĘBNEGO PLANOWANIA SYSTEMOWEGO. NIE JEST TO JEDYNI KWESTIA DOSTĘPU DO NOWOCZESNYCH LEKÓW, LECZ TAKŻE ORGANIZACJI OPIEKI NAD PACJENTAMI ŻYJĄCYMI CORAZ DŁUŻEJ Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ.

W wielu rozpoznaniach, takich jak przewlekła białaczka limfocytowa (PBL), szpiczak plazmocytowy, chłoniaki indolentne czy przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne, pacjent wymaga wieloletniej obserwacji i leczenia prowadzonego w sposób ciągły lub sekwencyjny. Oznacza to, że obciążenie systemu nie wynika wyłącznie z liczby nowych rozpoznań, ale także z narastającej populacji chorych pozostających pod stałą opieką hematologiczną.

Istotnym trendem jest również starzenie się populacji pacjentów. Wiele nowotworów hematologicznych występuje przede wszystkim u osób starszych, często obciążonych



chorobami współistniejącymi. Dotyczy to szczególnie PBL, która jest najczęstszą białaczką dorosłych w Europie i Ameryce Północnej, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 67–72 lata; około 70 proc. pacjentów ma powyżej 65 lat. Ta charakterystyka populacji wymusza model opieki, który ogranicza niepotrzebne hospitalizacje, minimalizuje toksyczność leczenia, pozwala uwzględniać choroby współistniejące i jednocześnie zapewnia dostęp do diagnostyki oraz nowoczesnych terapii.

1.2. WYZWANIA ORGANIZACYJNE

Najważniejszym wyzwaniem organizacyjnym polskiej hematologii jest niedostosowanie modelu świadczeń do rzeczywistych możliwości współczesnej diagnostyki i leczenia. Historycznie hematologia była silnie związana z leczeniem szpitalnym, ponieważ wiele terapii wymagało intensywnej chemioterapii, przetoczeń, leczenia powikłań infekcyjnych i ścisłego nadzoru. Ten model pozostaje nadal aktualny w kontekście ostrych białacek, agresywnych chłoniaków, procedur przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, terapii CAR-T, ciężkich powikłań leczenia oraz innych procedur wysokospecjalistycznych. Nie powinien jednak być domyślnym modelem opieki dla wszystkich pacjentów hematologicznych.

Postęp terapeutyczny spowodował, że coraz większa część opieki może być prowadzona poza oddziałem szpitalnym. Dotyczy to zarówno diagnostyki, jak i leczenia. W PBL rozpoznanie i kwalifikacja terapeutyczna w dużej mierze opierają się na materiale z krwi obwodowej. Podstawą diagnostyki jest immunofenotypowanie, a o wyborze leczenia decydują także badania genetyczne i molekularne, w tym ocena zaburzeń TP53 oraz statusu mutacji IGHV. Mimo, że są to badania specjalistyczne, nie

wymagają one hospitalizacji. Podobnie wiele terapii stosowanych w PBL ma charakter ambulatoryjny: obejmują leczenie doustne, podanie przeciwciał monoklonalnych w trybie dziennym oraz monitorowanie bezpieczeństwa w poradni.

Z tego powodu

AMBULATORYJNA OPIEKA
SPECJALISTYCZNA (AOS)
POWINNA BYĆ TRAKTOWANA
JAKO PODSTAWOWY POZIOM
SPECJALISTYCZNEJ OPIEKI
HEMATOLOGICZNEJ.

Nie może być rozumiana wyłącznie jako miejsce kontroli po leczeniu szpitalnym. Nowoczesny AOS w hematologii powinien umożliwiać pełną diagnostykę immunofenotypową i genetyczną, kwalifikację do leczenia, prowadzenie terapii doustnych i podskórnych, monitorowanie działań niepożądanych, ocenę skuteczności leczenia oraz obserwację po zakończeniu terapii. Obecnie realna indywidualizacja leczenia obejmuje nie tylko wybór leku, ale także formę jego podania, organizację leczenia i dostępność świadczeń w systemie.

Nadal jedną z najpoważniejszych barier pozostaje finansowanie diagnostyki specjalistycznej. W hematologii nowoczesna diagnostyka jest warunkiem prawidłowej personalizacji leczenia. Bez badań immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych nie można właściwie stratyfikować ryzyka, kwalifikować pacjentów do terapii celowanych ani planować sekwencji leczenia. Problem polega na tym, że możliwość rozliczenia wielu badań nadal jest w praktyce powiązana z hospitalizacją. Prowadzi to do sytuacji, w której pacjent niewymagający pobytu w szpitalu jest

hospitalizowany przede wszystkim po to, aby wykonać diagnostykę. Jest to nieefektywne klinicznie i ekonomicznie: generuje koszty, blokuje łóżka dla chorych wymagających rzeczywistej hospitalizacji i wydłuża ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną.

Dlatego

JEDNYM Z PODSTAWOWYCH
POSTULATÓW SYSTEMOWYCH
POWINNO BYĆ STWORZENIE
REALNYCH PRODUKTÓW
ROZLICZENIOWYCH DLA
DIAGNOSTYKI HEMATOLOGICZNEJ
W AOS.

Dotyczy to zwłaszcza badań immunofenotypowych, cytogenetycznych, molekularnych oraz badań wykorzystywanych do monitorowania odpowiedzi na leczenie. W PBL możliwość wykonania diagnostyki z krwi obwodowej, bez konieczności hospitalizacji, powinna być standardem organizacyjnym. Podobne rozwiązania są potrzebne w innych przewlekłych nowotworach hematologicznych, w których decyzje terapeutyczne zależą od wyników badań biologicznych choroby możliwych do oceny ambulatoryjnie.

W tym kontekście znaczenie ma projektowana Krajowa Sieć Hematologiczna. Jeżeli ma ona realnie poprawić dostępność i jakość leczenia, powinna opierać się na jasnym podziale kompetencji pomiędzy poziomem ambulatoryjnym, ośrodkami szpitalnymi i ośrodkami wysokospecjalistycznymi. AOS powinien być podstawowym poziomem specjalistycznym, odpowiedzialnym za diagnostykę, kwalifikację, leczenie ambulatoryjne i monitorowanie pacjentów stabilnych. Ośrodki szpitalne powinny przejmować pacjentów wymagających hospitalizacji, procedur intensywnych, leczenia powikłań lub terapii wysokospecjalistycznych.

Ośrodki referencyjne powinny również pełnić funkcję ekspercką, konsultacyjną, koordynacyjną i szkoleniową.

Innym ważnym narzędziem systemowym powinno być e-konsylium. Może ono porządkować współpracę pomiędzy POZ, AOS i szpitalem, przyspieszać kwalifikację pacjentów do odpowiedniego poziomu opieki, ograniczać niepotrzebne skierowania i skracać czas do rozpoczęcia leczenia. W hematologii, gdzie wiele decyzji zależy od interpretacji badań laboratoryjnych, immunofenotypowych i molekularnych, możliwość szybkiej konsultacji eksperckiej może istotnie poprawić jakość opieki i wykorzystanie zasobów kadrowych.

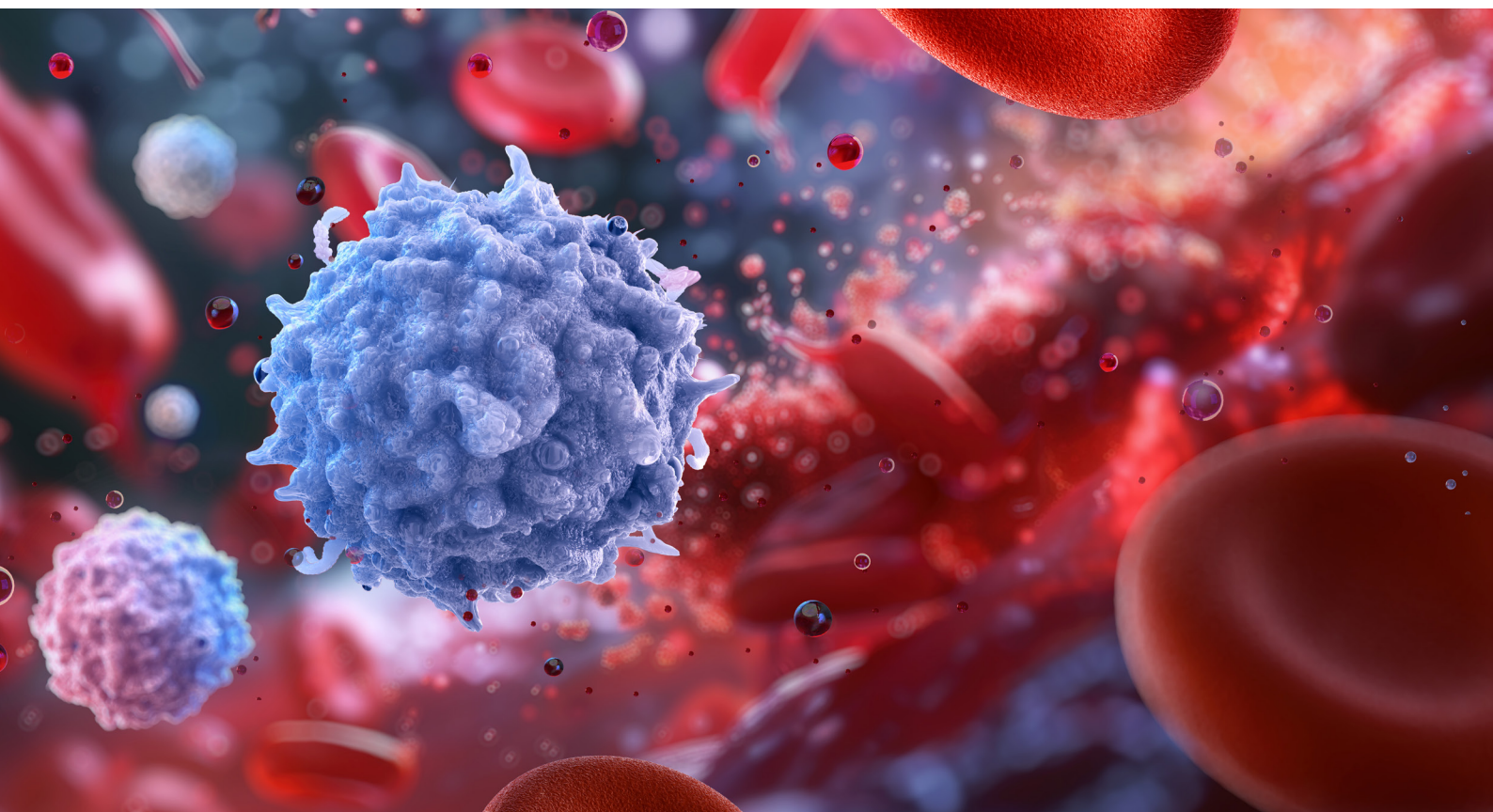
Odwroćcie piramidy świadczeń w hematologii powinno więc oznaczać nie proste przeniesienie pacjentów ze szpitala do poradni, lecz przywrócenie racjonalnego modelu opieki.

PACJENT POWINIEN BYĆ
LECZONY NA TAKIM POZIOMIE
SYSTEMU, JAKI ODPOWIADA JEGO
RZECZYWISTYM POTRZEBOM
KLINICZNYM.

Pacjent stabilny, leczony doustnie, wymagający monitorowania i okresowej oceny, powinien być prowadzony ambulatoryjnie. Pacjent wymagający intensywnego leczenia, przetoczeń, terapii komórkowej, leczenia ciężkich powikłań lub procedur wysokospecjalistycznych powinien być kierowany do szpitala. Takie uporządkowanie ścieżki pacjenta jest warunkiem wydolności systemu.

1.3. OBCIĄŻENIE SYSTEMU WYNIKAJĄCE Z TERAPII PRZEWLEKŁYCH

Drugim kluczowym wyzwaniem jest narastające obciążenie systemu wynikające



z terapii przewlekłych, szczególnie w chorobach, w których leczenie prowadzi się do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Terapie ciągłe mają oczywiste zalety kliniczne i u części pacjentów pozostają optymalnym wyborem. Ich stosowanie jest często organizacyjnie prostsze na początku leczenia, ponieważ nie wymaga tak intensywnego etapu inicjacji jak na przykład schematy z wenetoklaksem w przypadkach stosowania terapii ograniczonych w czasie. Jednak z perspektywy systemowej i w dłuższej perspektywie

LECZENIE CIĄGŁE PROWADZI DO KUMULACJI PACJENTÓW POZOSTAJĄCYCH PRZEZ WIELE LAT W TERAPII, CO ZWIĘKSZA OBCIĄŻENIE FINANSOWE, ORGANIZACYJNE I KADROWE.

PBL jest dobrym przykładem tego problemu. Nie jest chorobą rzadką, a liczba pacjentów wymagających leczenia będzie rosła wraz ze starzeniem się populacji i poprawą przeżycia. W programie lekowym B.79 liczba pacjentów leczonych z powodu PBL wzrosła z 5 osób w 2016 roku, kiedy leczenie programowe stało się dostępne, do 3486 osób w 2023 roku; w 2024 roku było to 4528 osób. W 2023 roku wartość refundacji leków w programie wyniosła 302,3 mln zł, przy 16 mln zł wartości świadczeń, a ponad 90 proc. wydatków programu dotyczyło substancji czynnych. W 2024 roku kwota refundacji wzrosła do 388,4 mln zł.

Dane te dobrze pokazują, dlaczego

DYSKUSJA O CZASIE TRWANIA LECZENIA MA ZNACZENIE NIE TYLKO KLINICZNE, LECZ TAKŻE SYSTEMOWE.

W przypadku terapii ciągłych koszt leczenia narasta wraz z każdym kolejnym miesiącem terapii i wraz ze wzrostem liczby pacjentów pozostających w programie. Nawet jeśli w krótkiej perspektywie rozpoczęcie leczenia ciągłego jest łatwiejsze organizacyjnie, w dłuższym horyzoncie może prowadzić do istotnej kumulacji kosztów i wizyt kontrolnych. Przy rosnącej populacji chorych leczonych przez cały czas problem kosztów i obciążenia systemu może być odroczony, ale jest nieunikniony.

Terapie ograniczone w czasie w PBL stanowią odpowiedź na część tych wyzwań. W pierwszej linii leczenia dostępne są schematy wenetoklaks z obinutuzumabem oraz wenetoklaks z ibrutynibem, natomiast w nawrocie wenetoklaks z rytuksymabem. Ich wspólną cechą jest określony czas trwania terapii. Schemat wenetoklaks z obinutuzumabem trwa 12 cykli, z podawaniem obinutuzumabu do 6. cyklu, natomiast schemat ibrutynib z wenetoklaksem trwa 15 cykli. Zarejestrowane są również schematy ograniczone w czasie z akalabrutynibem – AV i AVO, które będą wprowadzane do terapii wraz z uzyskaniem refundacji.

Analiza dotycząca kosztów leczenia nowo rozpoznanej PBL w ramach programu B.79 wykazała, że ograniczony czas terapii umożliwia kontrolę kosztów w programie lekowym,

A STOSOWANIE TERAPII
OGRANICZONYCH W CZASIE MOŻE
GENEROWAĆ OSZCZĘDNOŚCI
DLA PŁATNIKA PUBLICZNEGO
NAWET W KRÓTKIM HORYZONCIE
CZASOWYM.

Autorzy wskazali, że najtańszymi terapiami dostępnymi w programie B.79, niezależnie od

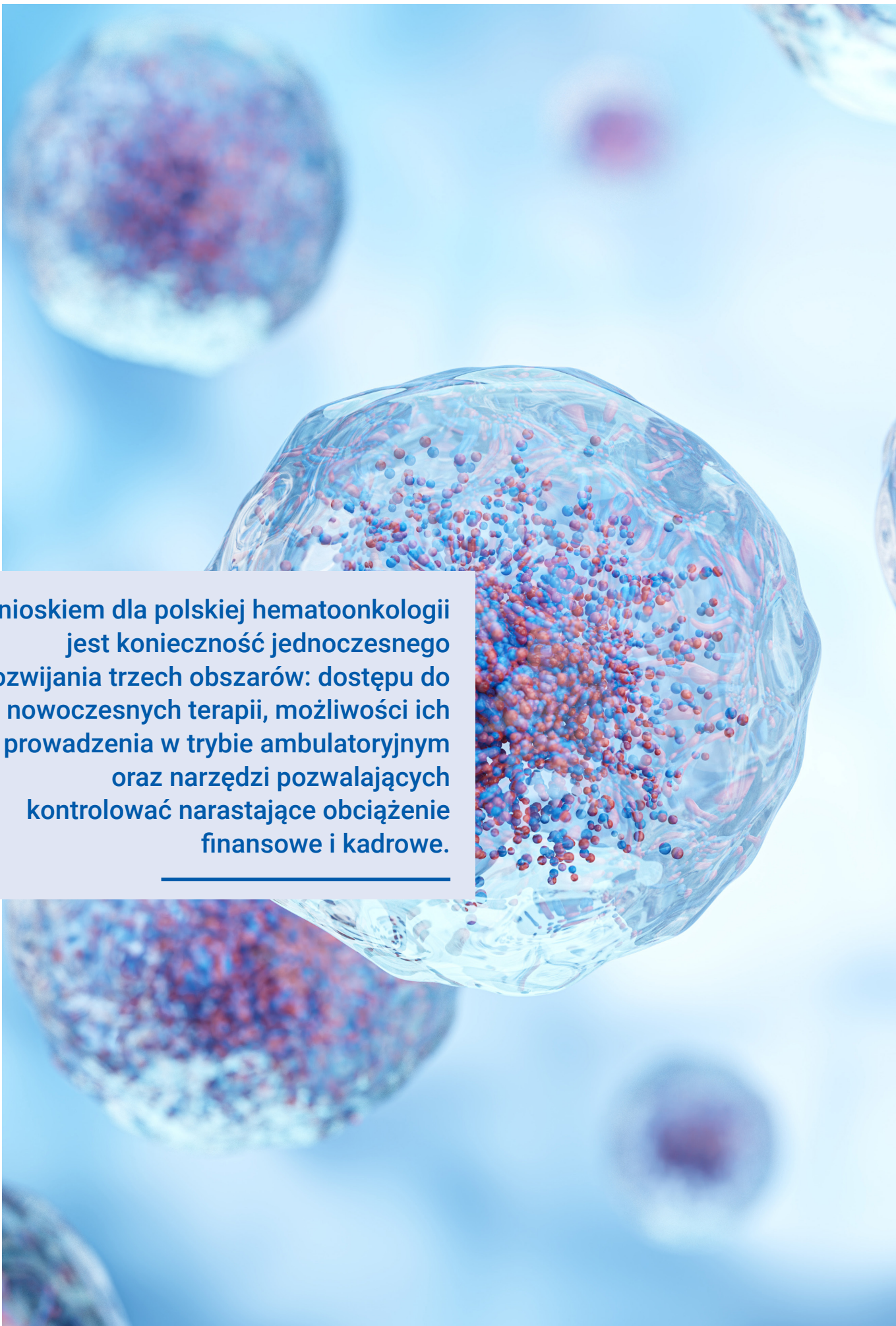
przyjętego horyzontu czasowego, były OBI+CLB oraz VEN+OBI. W komentarzach odnoszących się do tej analizy podawano, że po około 85 tygodniach w przypadku VEN+OBI oraz po około 125 tygodniach w przypadku VEN+IBR terapia ograniczona w czasie staje się mniej kosztochłonna w przeliczeniu na chorego niż terapia ciągła inhibitorem BTK.

Należy oczywiście wziąć pod uwagę również organizację leczenia. W przypadku schematu wenetoklaks z obinutuzumabem konieczne jest podanie przeciwciała monoklonalnego w pierwszych cyklach, stopniowe zwiększanie dawki wenetoklaksu, ocena ryzyka zespołu lizy guza, monitorowanie parametrów laboratoryjnych oraz edukacja pacjenta. W początkowej fazie taka terapia może wymagać większego zaangażowania zespołu niż leczenie ciągłe. Jednak po zakończeniu terapii pacjent nie pozostaje na stałym leczeniu przeciwnowotworowym, co ma znaczenie zarówno dla jakości życia, jak i dla obciążenia systemu. Ten bilans – większe zaangażowanie na początku w zamian za przewidywalne zakończenie leczenia – powinien być uwzględniany w planowaniu zasobów AOS i programów lekowych.

Warto podkreślić, że argument ekonomiczny nie może być oderwany od argumentu klinicznego. Schematy ograniczone w czasie nie są wyłącznie narzędziem kontroli kosztów.

ICH WARTOŚĆ WYNIKA
Z WYSOKIEJ SKUTECZNOŚCI,
MOŻLIWOŚCI UZYSKIWANIA
GŁĘBOKICH ODPOWIEDZI
I NEGATYWIZACJI MINIMALNEJ
CHOROBY RESZTKOWEJ ORAZ
OGRANICZENIA PRZEWLEKŁEJ
EKSPOZYCJI NA LECZENIE.

W odniesieniu do schematu wenetoklaks z obinutuzumabem podkreślano, że jest to leczenie roczne, które pozwala ograniczyć



Wnioskiem dla polskiej hematoonkologii jest konieczność jednoczesnego rozwijania trzech obszarów: dostępu do nowoczesnych terapii, możliwości ich prowadzenia w trybie ambulatoryjnym oraz narzędzi pozwalających kontrolować narastające obciążenie finansowe i kadrowe.

ryzyko działań niepożądanych związanych z długotrwałą terapią, a jednocześnie umożliwia precyzyjne planowanie kosztów i wizyt.

Z perspektywy systemu ochrony zdrowia najważniejsze jest zachowanie równowagi. Terapie ciągłe inhibitorami BTK są potrzebne i u części pacjentów pozostają optymalną strategią, zwłaszcza gdy profil kliniczny, ryzyko zespołu lizy guza, choroby współistniejące lub preferencje chorego przemawiają przeciwko terapii ograniczonej w czasie. Jednak przy rosnącej liczbie pacjentów i ograniczonych zasobach systemu nie można pomijać konsekwencji powszechnego stosowania leczenia bez określonego końca. Terapie ograniczone w czasie powinny być traktowane jako ważny element racjonalnej polityki lekowej i organizacyjnej, szczególnie tam, gdzie zapewniają porównywalną skuteczność

kliniczną, mniejszą ekspozycję na leczenie i większą przewidywalność kosztów.

Wnioskiem dla polskiej hematologii jest konieczność jednoczesnego rozwijania trzech obszarów: dostępu do nowoczesnych terapii, możliwości ich prowadzenia w trybie ambulatoryjnym oraz narzędzi pozwalających kontrolować narastające obciążenie finansowe i kadrowe. PBL pokazuje ten problem szczególnie wyraźnie. Jest chorobą częstą, przewlekłą, dotyczącą głównie osób starszych, coraz skuteczniej lezoną, ale wymagającą systemowego myślenia o kosztach, organizacji i zasobach. Dlatego terapie ograniczone w czasie powinny być analizowane nie tylko jako jedna z opcji terapeutycznych, ale także jako element modelu opieki, który może pomóc pogodzić rosnące potrzeby zdrowotne z wydolnością systemu ochrony zdrowia.

ROZDZIAŁ 2.

TERAPIE OGRANICZONE W CZASIE W LECZENIU CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ – EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA

PROF. DR HAB. N. MED. IWONA HUS

KIEROWNIK KLINIKI HEMATOLOGII, PAŃSTWOWY INSTYTUT MEDYCZNY MSWiA W WARSZAWIE

W leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL) stosowane są obecnie dwie podstawowe grupy leków: inhibitory kinazy Brutona (BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitors) oraz inhibitory białka antyapoptotycznego Bcl-2 (Bcl-2i). Zarówno BTKi, jak i Bcl2i mogą być stosowane w postaci monoterapii jako leczenie ciągłe lub schematów skojarzonych jako terapie ograniczone w czasie.

Cztery leki z grupy BTKi są zatwierdzone przez Europejską Agencję leków (EMA, European Medicines Agency). Trzy z nich (ibrutynib, akalabrutynib i zanubrutynib) wiążą się z kinazą Brutona w sposób kowalencyjny i nieodwracalny. Są zarejestrowane w leczeniu chorych na PBL, zarówno w pierwszej, jak też w kolejnych liniach terapii. Ibrutynib, BTKi pierwszej generacji uzyskał pierwszą rejestrację EMA w roku 2014, dwa kolejne – akalabrutynib i zanubrutynib (inhibitory BTK 2. generacji) w latach 2020 i 2024.

W badaniach randomizowanych 3. fazy, przeprowadzonych u chorych na oporną/ nawrotową PBL oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo akalabrutynibu (badanie ELEVATE-TN) [1] i zanubrutynibu (badanie ALPINE) [2] jak ibrutynibu. Leczenie inhibitorami BTK 2. generacji cechowało się mniejszą toksycznością w odniesieniu do powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Czwarty BTKi, pirtobrutynib, który wiąże się z BTK w sposób niekowalencyjny i odwracalny, uzyskał rejestrację EMA w roku 2023 w monoterapii w leczeniu chorych, którzy otrzymali wcześniej terapię kowalencyjnym BTKi. Ibrutynib i zanubrutynib są refundowane w Polsce u chorych na PBL we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, choć w programie lekowym w 1. linii są ograniczenia do ich stosowania w terapii ciągłej. Akalabrutynib nie posiada refundacji w najnowszym wskazaniu rejestracyjnym w skojarzeniu z wenetoklaksem w 1. linii leczenia w maju 2026 ([Tabela 1](#)).

Tabela 1. Terapie skojarzone, ograniczone w czasie – data rejestracji EMA i stan refundacji w Polsce

Schemat leczenia skojarzonego	Linia leczenia	Rejestracja EMA (rok)	Refundacja w Polsce (maj 2026)
Wenetoklaks + rytuksymab	PBL oporna/nawrotowa	2018	tak
Wenetoklaks + obinutuzumab	1.	2020	tak
Ibrutynib + wenetoklaks	1.	2022	tak
Akalabrutynib + wenetoklaks + (ewent.) obinutuzumab	1.	2025	nie

Pirtobrutynib nie jest refundowany w Polsce (stan na maj 2026 r.)

Jedynym inhibitorem Bcl-2 zarejestrowanym przez EMA (2016) jest wenetoklaks.

Wszystkie terapie ograniczone w czasie zarejestrowane w leczeniu chorych na PBL są oparte na wenetoklaksie, stosowanym w połączeniu z przeciwciałami anty-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab) lub inhibitorem BTK (ibrutynib, akalabrutynib). Akalabrutynib jest również zarejestrowany w schemacie trójkowym z połączeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem.

2.1. WENETOKLAKS W POŁĄCZENIU Z PRZECIWCIAŁEM ANTY-CD20

Pierwszym schematem ograniczonym w czasie zarejestrowanym w roku 2018 w terapii chorych na PBL był wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (VenR). Jest to jak dotąd jedyny schemat ograniczony w czasie, który posiada rejestrację EMA w leczeniu chorych na oporną/nawrotową PBL. Badaniem rejestracyjnym było randomizowane badanie 3. fazy MURANO [3], którego pierwszą analizę opublikowano w roku 2018, a analizę końcową po czasie obserwacji wynoszącym 7 lat w roku 2025 [5].

W badaniu MURANO wenetoklaks był podawany przez 2 lata w połączeniu z rytuksymabem stosowanym przez 6 miesięcy

(1 × w miesiącu), w grupie kontrolnej stosowano schemat BR (bendamustyna i rytuksymab). W badaniu wzięło udział 389 chorych, większość po jednej (57,2%) lub dwóch (29,4%) liniach leczenia. Pierwszy raport z badania opublikowano w roku 2018. Wykazano, że redukcja ryzyka progresji wynosiła 81%, a ryzyka zgonu – 60% u chorych leczonych VenR w porównaniu z leczonymi BR [3]. Mediany czasu do progresji (PFS, progression-free survival) i następnego leczenia (TTNT, time to next treatment) wynosiły odpowiednio 53,6 oraz 57,8 miesiąca w grupie chorych leczonych VenR oraz 17 i 23,9 miesiąca w grupie leczonej BR [3]. Niewykrywalną MRD stwierdzono u 63,8% pacjentów leczonych VenR.

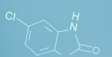
Aktualizacja wyników badania MURANO po 5 latach obserwacji wykazała utrzymywanie się korzyści w odniesieniu do PFS (57,3% vs 4,6%) i czasu całkowitego przeżycia (OS, overall survival): 85,3% vs 66,8%, mimo zastosowania u chorych leczonych według schematu BR nowych terapii celowanych w kolejnych liniach leczenia. Szczególnie długie odpowiedzi obserwowano u chorych, którzy uzyskali negatywizację MRD po zakończeniu leczenia VenR [4]. W końcowej, długoterminowej analizie badania MURANO po 7 latach obserwacji potwierdzono korzyści w zakresie PFS i OS po zastosowaniu VenR w porównaniu z BR [5]. Ponadto wykazano, że ponowne leczenie VenR jest realną opcją dla pacjentów poddanych wcześniej leczeniu według tego

schematu. Terapia VenR cechowała się dobrą tolerancją. Częstość występowania neutropenii stopnia ≥ 3 była wyższa w grupie VenR niż w grupie BR, ale częstość występowania gorączki neutropenicznej stopnia ≥ 3 stopnia oraz zakażeń była niższa u chorych leczonych VenR. Częstość występowania zespołu rozpadu guza (TLS, tumor lysis syndrome) stopnia ≥ 3 w grupie VenR wynosiła jedynie 3,1%.

Pierwszym randomizowanym badaniem klinicznym 3. fazy dotyczącym zastosowania leczenia skojarzonego, ograniczonego w czasie w pierwszej linii leczenia chorych na PBL, było badanie CLL14. W grupie badanej (chorzy na PBL z chorobami współistniejącymi) stosowano schemat VenObi (wenetoklaks w cyklach 1-12 oraz obinutuzumab w cyklach 1-6) W grupie kontrolnej stosowano obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem (ChlObi, 6 cykli). W badaniu uczestniczyło 432 chorych. Po 24 miesiącach od randomizacji odsetek PFS był istotnie wyższy u chorych leczonych według schematu z wenetoklaksem w porównaniu z chlorambucylem (88,2% vs 64,1%). Korzyść w odniesieniu do PFS obserwowano również u chorych z del17p i brakiem mutacji genów dla IGVH [6,7]. Wyniki aktualizacji badania po 6 latach obserwacji pokazały istotne różnice dotyczące PFS w zależności od stanu mutacji IGHV. Mediana PFS nie została osiągnięta

u chorych ze zmutowanym stanem IGHV, a u chorych z niezmutowanym stanem IGHV wynosiła 64,8 m-cy [7]. Warto podkreślić, że mediana TTNT w przypadku tych ostatnich wynosiła aż 85,4 miesięcy. W całej grupie leczonej VenObi odsetek PFS po 6 latach wynosił 53% a TTNT 65,2%). Obecność del(17p), niezmutowany status IGHV i wielkość węzłów chłonnych ≥ 5 cm określono jako niezależne negatywne czynniki prognostyczne w ramieniu VenObi.

Bezpieczeństwo obu schematów było porównywalne. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 była neutropenia. Odsetki neutropenii, zakażeń i gorączki neutropenicznej stopnia ≥ 3 były podobne w ramieniu VenObi i ChlObi (52,8% vs 48,1% oraz 17,5% i 15,0%, 5,2% vs 3,7%). Podobnie, nie odnotowano istotnych różnic w odsetku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz śmiertelności (16,0% vs 15,4% oraz 9,3% vs 7,9%). pacjentów. Zespół rozpadu guza odnotowano u trzech pacjentów w grupie leczonej wenetoklaksem i obinutuzumabem (wszystkie przypadki wystąpiły w trakcie leczenia obinutuzumabem i przed leczeniem wenetoklaksem) oraz u pięciu pacjentów w grupie leczonej chlorambucylem i obinutuzumabem.



W kolejnym badaniu, CLL13 oceniano schematy leczenia skojarzonego z wenetoklaksem, ograniczone w czasie, u chorych kwalifikujących się do intensywnej terapii [8]. Skuteczność i bezpieczeństwo trzech schematów – wenetoklaks + rytuksymab (VR), wenetoklaks + obinutuzumab (VO) oraz wenetoklaks + obinutuzumab + ibrutynib (VOI) – porównano z immunochemioterapią (FCR lub BR). W badaniu uczestniczyło łącznie 926 pacjentów. W 15. miesiącu od rozpoczęcia leczenia odsetek pacjentów z niewykrywalną mierzalną chorobą resztkową (MRD, *measurable residual disease*) był istotnie wyższy w grupie VO (86,5%) i grupie VOI (92,2%); niż w grupie chemioimmunoterapii (52,0%); czego nie odnotowano w grupie VR (57,0%). [8]. Odsetek PFS po 3 latach był istotnie wyższy w grupie leczonej VOI i (90,5%) VO (87,7%) w porównaniu do FCR/BR (75,5%). Nie wykazano natomiast przewagi VR nad immunochemioterapią. Zakażenia stopnia ≥ 3 były częstsze w przypadku FCR/BR (18,5%) i VOI (21,2%) niż w przypadku VR (10,5%) lub VO (13,2%).

Aktualizacja wyników badania po 50,7 miesiącach obserwacji ponownie potwierdziła wyższe odsetki PFS dla VO i VOI w porównaniu do immunochemioterapii

i VR [9]. Nie było różnicy w PFS między grupami VOI i VO. Szacowany 4-letni wskaźnik PFS wynosił 85,5% w grupie VOI, 81,8% w grupie VO, 70,1% w grupie VR i 62,0% w grupie chemioimmunoterapii. Najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 związanym z leczeniem była neutropenia: 56% w grupie VO oraz (48%) w grupie VOI, 46% w grupie VR i 53% w grupie chemioimmunoterapii. Toksyczność immunochemioterapii była większa w odniesieniu do powikłań infekcyjnych i wtórnych nowotworów. Toksyczność leczenia bez chemioterapii była większa w schemacie 3-lekowym VOI w porównaniu do VO w odniesieniu do ciężkich zakażeń i powikłań kardiologicznych.

2.2. WENETOKLAKS W POŁĄCZENIU Z BTKI

W dwóch badaniach klinicznych w pierwszej linii leczenia chorych na PBL stosowano połączenie ibrutynibu z wenetoklaksem (lbrVen). W badaniu II fazy CAPTIVATE uczestniczyli chorzy kwalifikujący się do intensywnego leczenia [10]. Schemat lbrVen zarejestrowano na podstawie wyników w kohorcie FD (fixed duration), w której uczestniczyło 159 pacjentów w tym



23 z del(17p). W leczeniu przez pierwsze 3 cykle stosowano ibrutynib w monoterapii, następnie przez 12 cykli – leczenie skojarzone ibrutynib + wenetoklaks. Zaplanowane leczenie w całości ukończyło 92% pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty, ze wskaźnikiem CR wynoszącym 56% u pacjentów bez del(17p). W populacji wszystkich leczonych chorych wskaźnik CR wynosił 55%. Odsetek chorych z wysokim ryzykiem TLS zmniejszył się z 21% na początku badania do 1% po wstępnym leczeniu ibrutynibem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 były neutropenia (33%) i nadciśnienie tętnicze (6%).

Wyniki aktualizacji badania zostały przedstawione w roku 2025. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 68,9 miesiące 5,5-letnie wskaźniki PFS i OS wynosiły odpowiednio 66% i 97%, a 5,5-letnie wskaźniki PFS u pacjentów bez i z delecją (17p)/mutacją TP53 wynosiły odpowiednio 70% i 36% [11]. 5,5-letnie wskaźniki PFS były wyższe u pacjentów z niewykrywalną MRD4 we krwi obwodowej w czasie zakończenia leczenia (75%) w porównaniu z pacjentami z wykrywalną MRD (47%). Wskaźnik TNNT po 5,5 latach wynosił 73%. U 64 pacjentów wystąpiła progresja po zakończeniu lbrVen. U żadnego z 40 pacjentów (dla których dostępne było próbki krwi), nie stwierdzono mutacji związanych z opornością w BTK lub PLCG2. Ponowne leczenie rozpoczęło 36 pacjentów lbr (n=25) lub lbrVen (n=11). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 28,4 miesiące od rozpoczęcia ponownego leczenia ORR wynosił 76%, a 2-letnie wskaźniki PFS i OS wynosiły odpowiednio 91% i 96%. NCT02910583.

Drugim badaniem klinicznym z zastosowaniem schematu lbrVen było badanie III fazy GLOW [12], w którym uczestniczyło 211 chorych w wieku powyżej 65 lat lub poniżej 65 lat z ≥ 6 punktami w skali CIRS i/lub klirensiem kreatyniny < 70 ml/min. Po randomizacji

1:1 stosowano lbrVen (3 cykle ibrutynibu, następnie 12 cykli terapii skojarzonej) lub chlorambucyl + obinutuzumab (ChlObi, 6 cykli). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 27,7 miesiące PFS był istotnie dłuższy u chorych leczonych lbrVen. Odsetek chorych z niewykrywalną MRD od 3. do 12. miesiąca po zakończeniu leczenia wynosił 84,5% u chorych leczonych Venlbr (w porównaniu z 29,3% w grupie ChlObi). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 46 miesięcy odsetek PFS był istotnie wyższy w grupie lbrVen – 74,6% vs 24,8% u chorych leczonych ChlObi [13]. W kolejnej aktualizacji, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 57,3 miesiące PFS był nadal istotnie dłuższy u chorych leczonych lbrVen PFS w porównaniu z ChlObi z wyższymi 54-miesięcznym wskaźnikiem PFS (66,5% vs 19,5%). W ramieniu lbrVen 54-miesięczny wskaźnik PFS wynosił 59% u pacjentów z niezmutowanym IGHV i 90% u pacjentów z zmutowanym IGHV [14].

Najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 w obu ramionach (Venlbr i ChlObi) była neutropenia (34,9% i 49,5%). Do istotnych działań niepożądanych stopnia ≥ 3 w ramionach lbrVen i ChlObi należały: zakażenia (17% vs 10,5%), nadciśnienie tętnicze (7,5% vs 1,9%) i migotanie przedsionków (6,6% vs 0%) [13].

W roku 2025 EMA zarejestrowała inhibitor BTK drugiej generacji akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem (+/- obinutuzumab). Badaniem rejestracyjnym było badanie AMPLIFY – pierwsze randomizowane badanie fazy 3. z zastosowaniem terapii określonej w czasie z inhibitorem BTK drugiej generacji i wenetoklaksem (z lub bez przeciwciała anty-CD20). Podczas konferencji ASH w roku 2024 przedstawiono etapowe wyniki badania, które opublikowano w 2025 roku [15]. W grupie 867 chorych bez istotnych chorób współistniejących porównano dwa schematy ograniczone w czasie: dwulekowy (wenetoklaks + akalabrutynib, AV) oraz trójklewy

(wenetoklaks + akalabrutynib + obinutuzumab, AVO) z immunochemioterapią (FCR lub BR).

Etapowa analiza badania AMPLIFY (mediana obserwacji: 40,8 miesięcy) u pacjentów fit wykazała istotnie większy odsetek PFS po 36 miesiącach u chorych leczonych AV (76,5%) i AVO (83,1%) w porównaniu z FCR/BR (66,5%,). Częstość kardiologicznych działań niepożądanych była niska w obu schematach AV i AVO – migotanie lub trzepotanie przedsionków (dowolnego stopnia) odnotowano u 2 pacjentów (0,7%) w grupie AV i 6 (2,1%) w grupie AVO, nadciśnienie tętnicze (dowolnego stopnia) odnotowano 4,1% i 3,9% pacjentów. Neutropenię stopnia ≥ 3 obserwowano u 32,3%, 46,1% i 43,2% pacjentów, odpowiednio w grupach AV, AVO i FCR/BR. Częstość zakażeń była większa w grupie otrzymującej schemat trójkłowy: odpowiednio 12,4%, 23,6% i 10%. W grupie AVO nie obserwowano istotnej różnicy w odsetku PFS po 36 miesiącach w grupach ze zmutowanym i niezmutowanym statusem IGHV (83,6% vs 82,8%), natomiast w grupie AV odsetek ten wynosił odpowiednio 86% vs 68,9%.

Wyniki te wskazują, że największą korzyść z dołączenia obinutuzumabu do schematu AV mogą uzyskać pacjenci z niezmutowanym stanem IGHV, przy czym niezbędna jest indywidualna ocena ryzyka do korzyści w odniesieniu do częstszego występowania zakażeń u chorych leczonych wg schematu AVO.

W ramach badania klinicznego CLL17 przeprowadzono bezpośrednie porównanie schematów ograniczonych w czasie VenObi i IbrVen do stosowanego w sposób ciągły ibrutynibu w 1. linii leczenia chorych na PBL. Nie wykazano różnic w odniesieniu do PFS między leczeniem ograniczonym w czasie i ciągłym u chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 (niezależnie od stanu mutacji IGHV) oraz trend w kierunku dłuższego PFS u chorych z delecją 17p/mutacją TP53 leczonych w sposób ciągły. Na podstawie wyników badania CLL17, najnowsze zalecenia EHA rekomendują stosowanie terapii ograniczonej w czasie w 1. linii leczenia u chorych na PBL bez delecji. [16]



ROZDZIAŁ 3.

MIEJSCE TERAPII OGRANICZONYCH W CZASIE W LECZENIU PBL. AKTUALNE STANDARDY LECZENIA PBL – EWOLUCJA STRATEGII TERAPEUTYCZNYCH

PROF. DR HAB. N. MED. KRZYSZTOF JAMROZIAK

KLINIKA HEMATOLOGII, TRANSPLANTOLOGII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO

W ostatniej dekadzie leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) uległo zasadniczym zmianom. Tradycyjny model postępowania, oparty na immunochemioterapii dobieranej głównie na podstawie wieku, stanu sprawności i chorób współistniejących, został w dużej mierze zastąpiony terapią celowaną. Współczesny wybór leczenia uwzględnia biologię choroby, profil bezpieczeństwa leków, choroby współistniejące oraz preferencje pacjenta. Na tym etapie ewolucji leczenia PBL szczególne znaczenie zyskują strategie ograniczone w czasie, których celem jest uzyskanie głębokiej remisji przy z góry określonym czasie trwania terapii, a następnie wieloletniego okresu wolnego od leczenia. (Eichhorst i wsp., Hus i wsp.)

Przez wiele lat podstawą leczenia PBL była immunochemioterapia. U młodszych

i sprawnych chorych stosowano przede wszystkim schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab), natomiast u pacjentów starszych lub obciążonych chorobami współistniejącymi wykorzystywano mniej intensywne schematy, takie jak bendamustyna z rytuksymabem (BR) albo chlorambucyl z przeciwciałem anti-CD20, najczęściej rytuksymabem lub obinutuzumabem. Ten etap rozwoju terapii miał istotne znaczenie, ponieważ po raz pierwszy umożliwił uzyskiwanie wieloletnich remisji u części chorych, zwłaszcza u pacjentów bez niekorzystnych zaburzeń genetycznych.

Ograniczenia immunochemioterapii były jednak istotne. Leczenie takie było mniej skuteczne u chorych z czynnikami ryzyka molekularnego, w tym delecją 17p, mutacją TP53 oraz niezmutowanym statusem genów

IGHV. Ponadto immunochemioterapia charakteryzowała się działaniem mielosupresyjnym i immunosupresyjnym, co zwiększało ryzyko cytopenii polekowych, powikłań infekcyjnych oraz wtórnych nowotworów mieloidalnych. W tym modelu leczenia kwalifikacja terapeutyczna zależała w dużej mierze od zdolności pacjenta do tolerowania chemioterapii, a nie od biologii choroby.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów kinazy Brutona (BTK) oraz wenetoklaksu, pierwszego antagonisty białka BCL2 stosowanego w PBL, doprowadziło do zmiany paradygmatu leczenia. PBL stała się chorobą, w której wybór terapii zależy w coraz większym stopniu od charakterystyki molekularnej komórek białaczkowych oraz indywidualnego ryzyka działań niepożądanych leków celowanych. Początkowo nowoczesna terapia PBL opierała się głównie na ciągłym leczeniu inhibitorem BTK. Ibrutynib, a następnie bardziej selektywne inhibitory BTK drugiej generacji, takie jak akalabrutynib i zanubrutynib, umożliwiły długotrwałą kontrolę choroby niezależnie od kategorii ryzyka molekularnego. Model leczenia ciągłego wiąże się jednak z długotrwałą ekspozycją na lek, ryzykiem kumulacji działań niepożądanych, interakcjami lekowymi, problemem przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz przewlekłym obciążeniem kosztowym dla systemu ochrony zdrowia.

ODPOWIEDZIĄ NA TE
OGRANICZENIA STAŁA SIĘ
KONCEPCJA LECZENIA
CELOWANEGO O OKREŚLONYM
CZASIE TRWANIA. JEJ ROZWÓJ
BYŁ MOŻLIWY PRZED WSZYSTKIM
DZIĘKI WPROWADZENIU
WENETOKLAKSU, KTÓRY
POWODUJE SZYBKĄ, GŁĘBOKĄ
I DŁUGOTRWAŁĄ REDUKCJĘ MASY
NOWOTWORU.

Celem terapii ograniczonej w czasie jest uzyskanie głębokiej odpowiedzi klinicznej, często z niewykrywalną mierzalną chorobą resztkową (*measurable residual disease*, MRD), co umożliwia zakończenie leczenia i prowadzi u wielu chorych do wieloletniej remisji. Z perspektywy pacjenta oznacza to terapię z określonym punktem końcowym i okres wolny od przyjmowania leków. Z perspektywy systemu opieki zdrowotnej oznacza natomiast przewidywalność kosztów, ograniczenie długotrwałej ekspozycji refundacyjnej oraz mniejsze wykorzystanie zasobów organizacyjnych.

Najważniejszymi przykładami terapii ograniczonych w czasie są obecnie schematy: wenetoklaks z obinutuzumabem, ibrutynib z wenetoklaksem oraz akalabrutynib z wenetoklaksem i obinutuzumabem zarejestrowane przez EMA w pierwszej linii leczenia PBL, a także wenetoklaks z rytuksymabem zarejestrowany w leczeniu PBL nawrotowej lub odpornej. Zgodnie z zaleceniami ESMO strategie ograniczone w czasie powinny być preferowane u większości chorych na PBL. (Eichhorst i wsp.)

W polskich zaleceniach, opartych w dużej mierze na rekomendacjach europejskich, kluczowe znaczenie ma ocena molekularna choroby. Coraz mniejsze znaczenie ma natomiast prosty podział na chorych młodszych i sprawnych („fit”) oraz pacjentów starszych lub istotnie obciążonych chorobami współistniejącymi („unfit”) jako główne kryterium wyboru terapii. (Hus i wsp.)

3.1. WYBÓR LECZENIA PIERWSZEJ LINII

Obecnie dostępne w Polsce opcje leczenia pierwszej linii chorych na PBL obejmują trzy główne strategie: ciągłe leczenie celowane inhibitorami BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib), schematy bez chemioterapii ograniczone w czasie

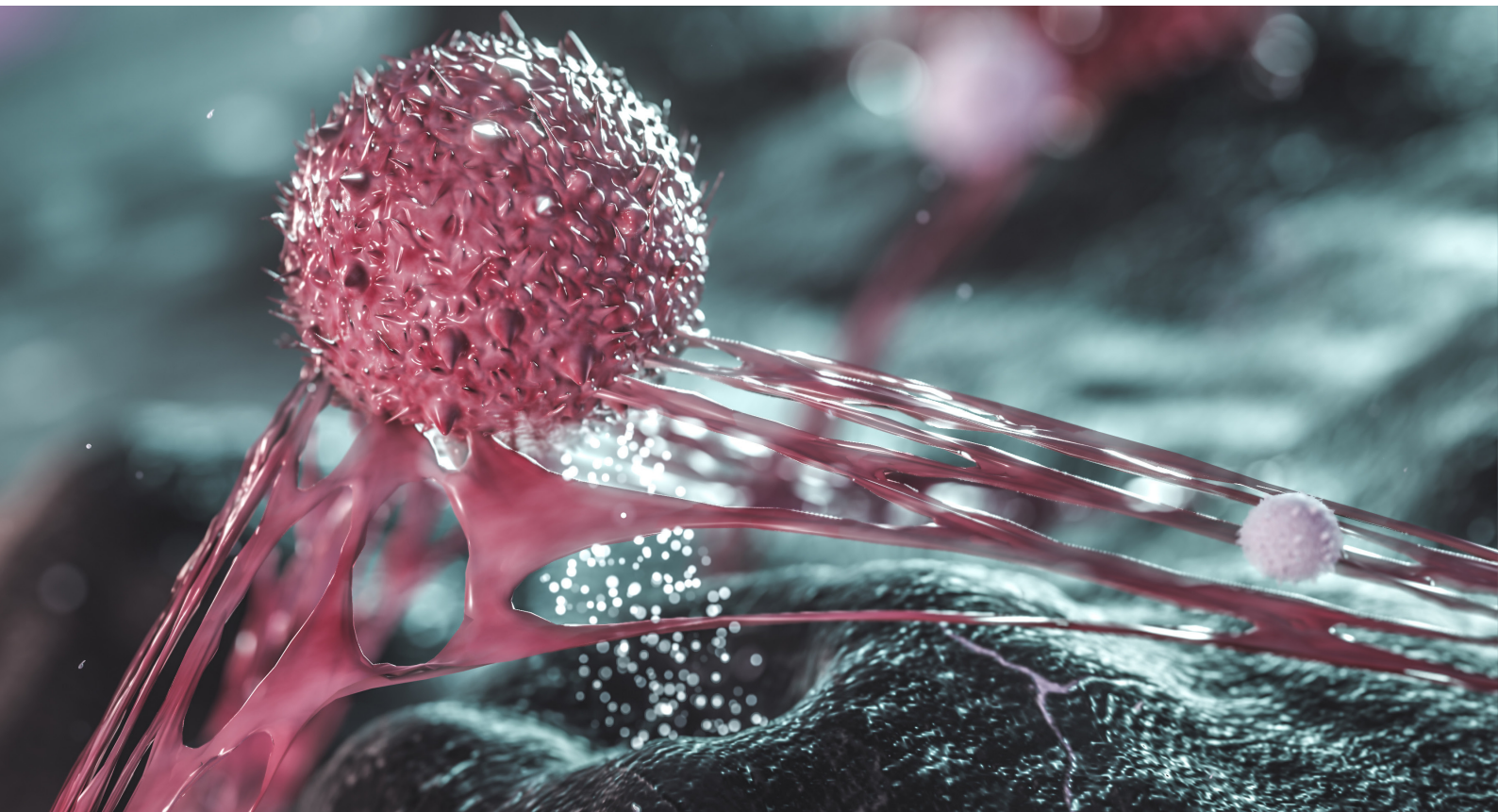
(wenetoklaks z obinutuzumabem oraz ibrutynib z wenetoklaksem) oraz ograniczoną w czasie immunochemioterapię z przeciwciałami anti-CD20. Podstawowe znaczenie przy kwalifikacji do leczenia mają niekorzystne czynniki genetyczne, przede wszystkim del17p i/lub mutacja TP53, a także status mutacji genów IGHV. Należy również uwzględnić wiek, stan sprawności według skal ECOG lub Karnofsky'ego, choroby współistniejące oceniane m.in. w skali CIRS, podatność na zakażenia oraz preferencje pacjenta. (Hus i wsp.)

Przy wyborze między terapią ograniczoną w czasie a ciągłym leczeniem inhibitorem BTK należy uwzględnić profil toksyczności. W przypadku schematów opartych na wenetoklaksie szczególne znaczenie mają funkcja nerek, masa guza i ryzyko zespołu rozpadu guza.

W PRZYPADKU INHIBITORÓW BTK
NALEŻY OCENIĆ CHOROBY UKŁADU
SERCOWO-NACZYNIOWEGO,
ZWŁASZCZA MIGOTANIE
PRZEDSIONKÓW LUB RYZYKO
JEGO WYSTĄPIENIA, NADCIŚNIENIE
TĘTNICZE, RYZYKO KRWAWIENIA
ORAZ KONIECZNOŚĆ STOSOWANIA
LECZENIA PRZECIWKRZEPLIWEGO.

Znaczenie mają także droga podania leków, konieczność hospitalizacji, częstość wizyt kontrolnych, zwłaszcza podczas pięciodobowego zwiększania dawki wenetoklaksu, oraz preferencje chorego. (Hus)

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej zalecane jest uwzględnienie następujących grup ryzyka genetycznego:



1. U chorych bez del17p/mutacji TP53 ze zmutowanym statusem IGHV w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie bez immunochemioterapii, ograniczone w czasie, czyli wenetoklaks z obinutuzumabem lub ibrutynib z wenetoklaksem. Jest to grupa, w której koncepcja leczenia ograniczonego w czasie jest szczególnie atrakcyjna, ponieważ pozwala ograniczyć działania niepożądane wynikające z długotrwałej ekspozycji na lek u pacjentów z korzystniejszą biologią choroby. Alternatywą są inhibitory BTK: akalabrutynib, zanubrutynib lub ibrutynib. U chorych w bardzo zaawansowanym wieku, w złym stanie ogólnym lub przy braku możliwości zastosowania leków dożylnych można rozważyć monoterapię chlorambucylem lub cyklofosfamidem, ewentualnie w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.
2. U chorych z niezmutowanym statusem IGHV, ale bez del17p/mutacji TP53, można zastosować zarówno inhibitory BTK, jak i schematy ograniczone w czasie: ibrutynib z wenetoklaksem albo wenetoklaks z obinutuzumabem. Nie ma obecnie jednoznacznych dowodów wskazujących na przewagę jednego rodzaju leczenia w tej grupie. Decyzja powinna zatem uwzględniać przede wszystkim profil ryzyka działań niepożądanych, choroby współistniejące, logistykę monitorowania oraz preferencje pacjenta.
3. U chorych z del17p i/lub mutacją TP53 za najskuteczniejszą dostępną strategię uznaje się obecnie ciągłe leczenie inhibitorami BTK. Dlatego inhibitory BTK stanowią rekomendowaną opcję pierwszej linii, natomiast alternatywą są schematy ograniczone w czasie: ibrutynib z wenetoklaksem lub wenetoklaks z obinutuzumabem. W tej grupie nie należy stosować immunochemioterapii.

Z wyjątkiem chorych z del17p i/lub mutacją TP53 wybór leczenia pierwszej linii coraz częściej zależy od preferencji pacjenta i powinien być z nim szczegółowo omówiony. Jest to szczególnie istotne, gdy istnieje ryzyko nieprzestrzegania zaleceń podczas długotrwałej terapii inhibitorem BTK. (Hus i wsp.)

3.2. LECZENIE NAWROTOWEJ LUB OPORNEJ PBL

W nawrotowej lub odpornej PBL zasady leczenia w Polsce również odzwierciedlają przejście od chemioterapii do terapii celowanych. Wskazania do rozpoczęcia leczenia są takie same jak w pierwszej linii: sama obecność niekorzystnych czynników biologicznych nie uzasadnia wdrożenia terapii, jeśli pacjent nie spełnia klinicznych kryteriów progresji. Jeżeli leczenie jest konieczne, wybór zależy od rodzaju wcześniejszej terapii, czasu trwania odpowiedzi, tolerancji leczenia, obecności del17p lub mutacji TP53 oraz chorób współistniejących.

W kolejnych liniach dostępne są m.in. wenetoklaks z rytuksymabem przez 24 cykle, inhibitory BTK jako leczenie ciągłe oraz wenetoklaks w monoterapii jako leczenie ciągłe. Po nawrocie po schemacie wenetoklaks z obinutuzumabem można rozważyć ponowne leczenie wenetoklaksem z rytuksymabem, zwłaszcza jeżeli remisja utrzymywała się ponad 3 lata. Przy krótszej odpowiedzi bardziej uzasadniona może być zmiana mechanizmu działania, najczęściej na inhibitor BTK, o ile nie ma przeciwwskazań. Po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK można rozważyć inny inhibitor BTK, szczególnie w przypadku nietolerancji, lub przejście na leczenie oparte na wenetoklaksie. W przypadku oporności na kowalencyjny inhibitor BTK skuteczność kolejnego leku z tej samej klasy jest bardzo ograniczona.

Największym wyzwaniem pozostają chorzy z podwójną opornością, czyli pacjenci po ekspozycji zarówno na inhibitor BTK, jak i na wenetoklaks, z progresją w trakcie leczenia inhibitorem BTK oraz podczas terapii wenetoklaksem lub w krótkim czasie po jej zakończeniu. Dotychczas jedynym zarejestrowanym przez EMA lekiem, który wykazuje akceptowalną skuteczność w tej grupie chorych, jest niekowalencyjny inhibitor BTK, pirtobrutynib (Mato i wsp.). Niestety, lek ten nie jest dotychczas refundowany w Polsce. U chorych z podwójną opornością zawsze należy rozważyć możliwość udziału w badaniu klinicznym, przy czym najbardziej obiecujące nowe terapie to degradatory BTK, terapie komórkowe i przeciwciała dwuswoiste.

3.3. WPŁYW SKRÓCENIA TERAPII W PBL NA DŁUGOTERMINOWĄ SKUTECZNOŚĆ, TOKSYCZNOŚĆ I JAKOŚĆ ŻYCIA

W porównaniu z kontynuowaną terapią inhibitorem BTK stosowanie leczenia ograniczonego w czasie zmienia podstawowy cel terapii PBL. Zamiast przewlekłego hamowania sygnałów przeżycia komórek białaczkowych dąży się do uzyskania odpowiedzi tak głębokiej, aby możliwe było bezpieczne przerwanie leczenia. Ograniczenie czasowe terapii nie powinno być zatem rozumiane jako arbitralne „leczenie krócej”, lecz jako leczenie prowadzone przez zdefiniowany czas w celu uzyskania głębokiej kontroli choroby. (Allan i wsp.)

Rozróżnienie to jest szczególnie istotne u chorych z niekorzystnymi cechami biologicznymi, zwłaszcza z delecją 17p lub mutacją TP53, u których ryzyko nawrotu po zakończeniu terapii może być większe, a jego konsekwencje kliniczne poważniejsze. Dlatego w ocenie skuteczności schematów ograniczonych w czasie znaczenie mają nie tylko klasyczne punkty końcowe, takie jak PFS i OS, ale również odsetek niewykrywalnej

MRD (uMRD), czas utrzymywania się remisji po zakończeniu terapii, czas do kolejnego leczenia oraz jakość życia w okresie wolnym od aktywnej terapii.

Wieloletnie obserwacje badań fazy 3 oceniających schematy ograniczone w czasie dostarczają przekonujących danych potwierdzających ich długoterminową skuteczność. Najbardziej ugruntowane są wyniki dotyczące wenetoklaksu z obinutuzumabem, ocenianego w badaniu CLL14 u pacjentów starszych lub z chorobami współistniejącymi oraz w badaniu CLL13 u młodszych chorych w dobrym stanie sprawności. (Eichorst i wsp. + Niemann i wsp.; Al-Sawaf i wsp.)

Aktualizacje obu badań, przy medianie czasu obserwacji przekraczającej 5 lat, wykazały bardzo wysokie odsetki chorych pozostających w okresie wolnym od leczenia. Podobne wyniki świadczące o długoterminowej skuteczności uzyskano dla schematu ibrutynib z wenetoklaksem w późnych aktualizacjach badań GLOW i CAPTIVATE. (Ghia i wsp.; Moreno i wsp.)

Istotnych informacji dostarczyło również badanie CLL17, w którym porównano wenetoklaks z obinutuzumabem, ibrutynib z wenetoklaksem oraz ciągłe leczenie ibrutynibem. Trzyletni PFS wyniósł odpowiednio 81,1 proc., 79,4 proc. i 81,0 proc., natomiast trzyletni OS odpowiednio 91,5 proc., 96,0 proc. i 95,7 proc. Wyniki te wskazują, że nowoczesne schematy ograniczone w czasie mogą zapewniać kontrolę choroby porównywalną z ciągłą terapią inhibitorem BTK, przy odmiennym profilu toksyczności i innym modelu organizacji leczenia. (Eichorst i wsp.)

Obiecujące dane uzyskano także w badaniu AMPLIFY, oceniającym schematy ograniczone w czasie oparte na akalabrutynibie. Przy medianie obserwacji 40,8 miesiąca

36-miesięczny PFS wyniósł 76,5 proc. dla akalabrutynibu z wenetoklaksem, 83,1 proc. dla akalabrutynibu, wenetoklaksu i obinutuzumabu oraz 66,5 proc. dla immunochemioterapii. (Brown i wsp.)

Kolejną istotną kwestią jest wpływ krótszego czasu terapii na toksyczność i jakość życia. Jednym z najważniejszych argumentów za leczeniem ograniczonym w czasie jest zmniejszenie całkowitej ekspozycji na lek, co może ograniczać ryzyko kumulacji działań niepożądanych. Ma to szczególne znaczenie w przypadku inhibitorów BTK, których profil toksyczności obejmuje m.in. migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze i powikłania krwotoczne, zwłaszcza w odniesieniu do inhibitora pierwszej generacji, ibrutynibu. W praktyce klinicznej toksyczność, a nie progresja choroby, jest częstą przyczyną przerwania ciągłej terapii inhibitorami BTK.

W schematach ograniczonych w czasie wiele działań niepożądanych koncentruje się w fazie aktywnego leczenia. Potencjalnie najgroźniejszym powikłaniem wenetoklaksu jest zespół rozpadu guza, jednak ryzyko to dotyczy głównie okresu rozpoczynania terapii i zwiększania dawki, a po zakończeniu leczenia nie stanowi przewlekłego obciążenia. Drugim charakterystycznym działaniem niepożądanym jest neutropenia. W badaniu AMPLIFY neutropenia stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u 32,3 proc. pacjentów otrzymujących akalabrutynib z wenetoklaksem oraz u 46,1 proc. chorych leczonych akalabrutynibem, wenetoklaksem i obinutuzumabem. (Brown i wsp.)

W badaniach opartych na wenetoklaksie neutropenia należała do najczęstszych zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia, ale zwykle była możliwa do opanowania poprzez czasowe przerwy w leczeniu, modyfikację dawkowania lub zastosowanie G-CSF. W przeciwieństwie do części toksyczności terapii ciągłych, po zakończeniu leczenia neutropenia zwykle nie

ma charakteru przewlekłego. (Fisher i wsp., Al-Sawaf i wsp.)

W odniesieniu do połączeń wenetoklaksu z inhibitorami BTK należy podkreślić, że krótszy czas stosowania tych leków ogranicza, ale nie eliminuje ryzyka charakterystycznego dla tej klasy leków. W badaniach obejmujących schemat ibrutynib z wenetoklaksem, zwłaszcza w badaniu GLOW u chorych starszych i obciążonych chorobami współistniejącymi, obserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zgony o podłożu sercowym. (Moreno) W tym kontekście istotne znaczenie mają bardziej selektywne inhibitory BTK drugiej generacji. W badaniu AMPLIFY zastosowanie akalabrutynibu wiązało się z niższą częstością migotania przedsionków i nadciśnienia tętniczego w porównaniu z historycznymi doświadczeniami ze schematami zawierającymi ibrutynib, choć brakuje bezpośredniego porównania tych strategii. (Brown i wsp.)

Warto również zwrócić uwagę, że w badaniu CLL17 ryzyko powikłań infekcyjnych po leczeniu wenetoklaksem z obinutuzumabem utrzymywało się przez dłuższy czas po zakończeniu terapii. Może to wskazywać na przedłużony efekt supresji poliklonalnych limfocytów B przez obinutuzumab. Jednocześnie w długoterminowych obserwacjach nie pojawiły się nowe, istotne sygnały bezpieczeństwa po zakończeniu celowanych terapii ograniczonych w czasie. Jest to ważne zwłaszcza w porównaniu z immunochemioterapią, która wiąże się z ryzykiem przedłużonej mielosupresji, immunosupresji i wtórnych nowotworów mieloidalnych.

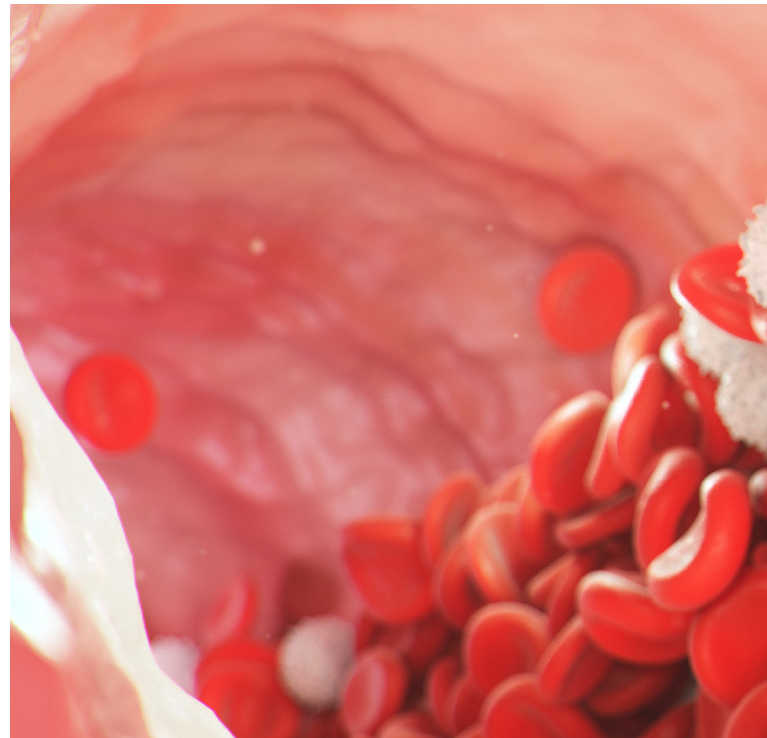
Jakość życia jest w PBL szczególnie istotnym punktem końcowym, ponieważ wielu pacjentów żyje z chorobą przez wiele lat. Przewlekłe leczenie może wydłużać PFS, ale jednocześnie wiązać się z kumulatywną toksycznością, interakcjami lekowymi oraz stałą świadomością aktywnej terapii.

Leczenie ograniczone w czasie jest zwykle bardziej intensywne w początkowym okresie, ale następnie pozwala na wieloletnią przerwę terapeutyczną. Dotychczas brakuje długoterminowych, bezpośrednich porównań jakości życia u chorych leczonych ciągłym inhibitorem BTK i nowoczesnymi terapiami ograniczonymi w czasie. Dane z badań CLL13 i CLL14 wskazują jednak na długotrwałą poprawę jakości życia po zastosowaniu wenetoklaksu z obinutuzumabem w porównaniu z immunochemioterapią. (Fisher i wsp., Furstenau i wsp.)

3.4. POTENCJAŁ SZERSZEGO STOSOWANIA TERAPII OGRANICZONYCH W CZASIE W POLSCE

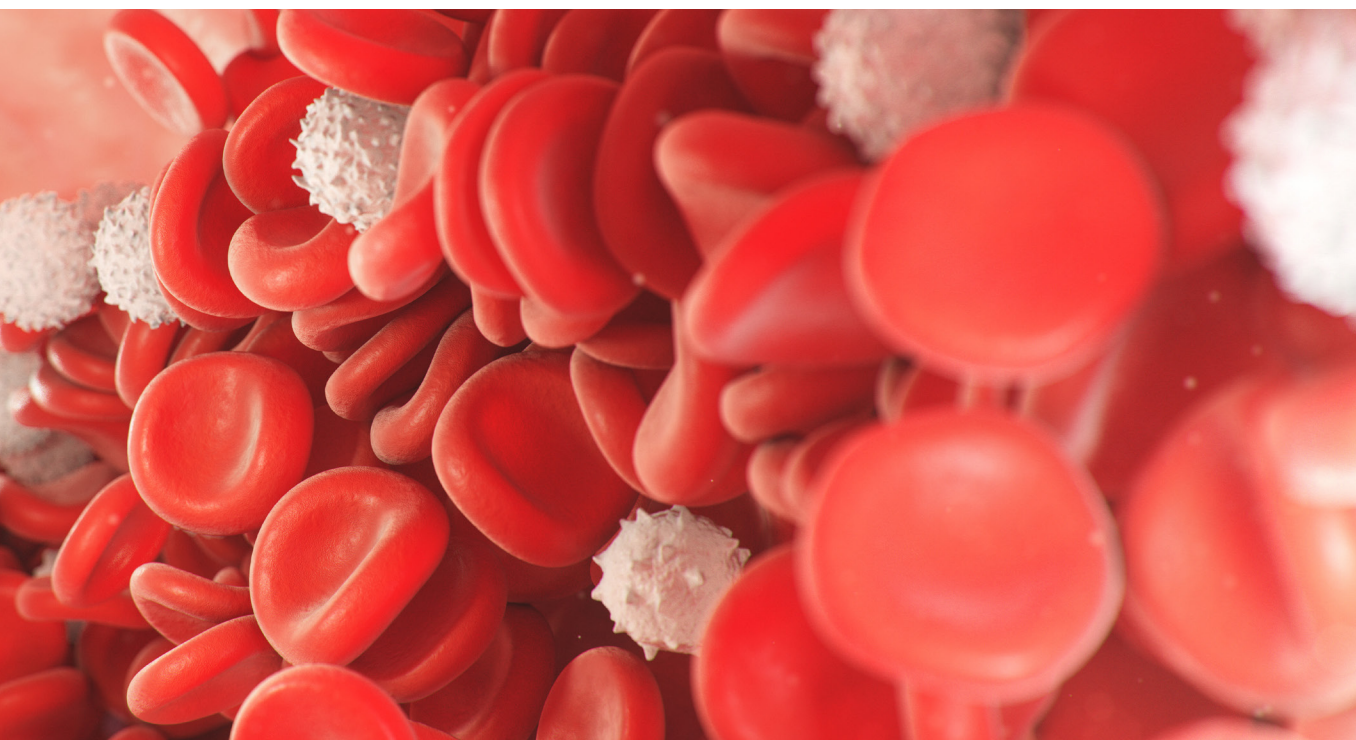
W Polsce nowoczesne terapie celowane w PBL są refundowane w ramach programu lekowego B.79. Aktualny dostęp do leczenia jest szeroki i obejmuje zarówno schematy ograniczone w czasie (wenetoklaks z obinutuzumabem, wenetoklaks z ibrutynibem oraz wenetoklaks z rytuksymabem), jak i kowalencyjne inhibitory BTK stosowane w sposób ciągły (ibrutynib, akalabrutynib i zanubrutynib). Kwalifikacja do poszczególnych metod leczenia powinna odbywać się zgodnie z zasadami klinicznymi oraz kryteriami programu lekowego B.79.

Wybór między leczeniem ciągłym inhibitorem BTK a leczeniem ograniczonym w czasie wymaga uwzględnienia biologii choroby, stanu klinicznego pacjenta, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz uwarunkowań logistycznych. W wielu sytuacjach klinicznych, zwłaszcza w pierwszej linii, dostępnych jest kilka równorzędnych opcji terapeutycznych, a jednoznaczne dane przemawiające za wyborem jednego konkretnego schematu są ograniczone. Zaletami przewlekłej monoterapii inhibitorem BTK są łatwość rozpoczęcia leczenia, brak intensywnego monitorowania związanego



ze zwiększaniem dawki wenetoklaksu oraz wysoka skuteczność w grupach wysokiego ryzyka. Terapie ograniczone w czasie mają natomiast przewagę w postaci zdefiniowanego czasu trwania, mniejszej całkowitej ekspozycji na lek, potencjalnego ograniczenia długoterminowej toksyczności, możliwości mniej intensywnego monitorowania w okresie wolnym od leczenia oraz przewidywalności kosztów dla systemu ochrony zdrowia. (Fakri i wsp., Chatterjee i wsp.)

Z perspektywy klinicznej największą zaletą terapii ograniczonej w czasie jest zmniejszenie całkowitej ekspozycji na lek. Ma to znaczenie dla bezpieczeństwa, jakości życia i przestrzegania zaleceń. Pacjent zna planowany czas zakończenia terapii, co może poprawiać akceptację leczenia. Przerwa terapeutyczna ogranicza ryzyko przewlekłych działań niepożądanych, zmniejsza liczbę interakcji lekowych i może ułatwiać leczenie chorób współistniejących. Z perspektywy ekonomicznej leczenie ograniczone w czasie pozwala analizować koszty w zamkniętym horyzoncie, w odróżnieniu od terapii ciągłych,



których całkowity koszt zależy od długości odpowiedzi i tolerancji leczenia.

Należy jednak podkreślić, że dla hematologa najważniejsze pozostają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. Wenetoklaks, stosowany we wszystkich dotychczas zarejestrowanych schematach ograniczonych w czasie, wymaga większej intensywności monitorowania na początku terapii.

U części pacjentów z dużą masą guza, niewydolnością nerek lub utrudnionym dostępem do ośrodka leczenie to może być lo gistycznie bardziej wymagające niż rozpoczęcie terapii inhibitorem BTK. Z kolei inhibitory BTK są prostsze organizacyjnie w fazie inicjacji, ale ich przewlekłe stosowanie może być problematyczne u chorych z migotaniem przedsionków, niewydolnością serca, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zwiększonym ryzykiem krwawienia lub koniecznością leczenia przeciwkrzepliwego.

OPTYMALNY WYBÓR TERAPII POWINIEN ZATEM WYNIKAĆ ZE WSPÓLNEJ DECYZJI LEKARZA I PACJENTA, OPARTEJ NA OCENIE BIOLOGII CHOROBY, RYZYKA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH, MOŻLIWOŚCI ORGANIZACYJNYCH ORAZ PREFERENCJI CHOROGE. ZARÓWNO Z PERSPEKTYWY KLINICZNEJ, JAK I SYSTEMOWEJ SZERSZE STOSOWANIE STRATEGII OGRANICZONYCH W CZASIE WYDAJE SIĘ UZASADNIONE, PONIEWAŻ MOŻE ZAPEWNIĆ WYSOKĄ SKUTECZNOŚĆ, AKCEPTOWALNE BEZPIECZEŃSTWO, DOBRĄ JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA, NISKIE RYZYKO WYSTĄPIENIA OPORNOŚCI ORAZ RACJONALNE WYKORZYSTANIE ZASOBÓW SYSTEMU OCHRONY ZDROWIA.

ROZDZIAŁ 4.

EFEKTYWNOŚĆ I OPŁACALNOŚĆ TERAPII OGRANICZONYCH W CZASIE W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ – POLSKIE I MIĘDZYNARODOWE DOŚWIADCZENIA

ROBERT PLISKO

HTA CONSULTING

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest chorobą przewlekłą, nieuleczalną, wymagającą wieloletniego, a nierzadko dożywotniego leczenia. To właśnie ten charakter schorzenia sprawia, że stanowi ona wyjątkowo trafny model do dyskusji o efektywności finansowej nowoczesnych terapii w schorzeniach hematologicznych czy nawet onkologicznych – z powodu konieczności określenia kosztów leczenia w zakresie: kosztów całkowitych oraz rzeczywistych kosztów realizacji opieki na poszczególnych etapach opieki. Odpowiedź na to pytanie jest kluczowa nie tylko z akademickiego punktu widzenia, lecz przede wszystkim z perspektywy planowania wydatków publicznych czy opieki przez podmioty lecznicze, szczególnie w sytuacji rosnącego obciążenia demograficznego

i niezmiennie ograniczonych zasobów systemu ochrony zdrowia.

Standardem leczenia pacjentów przez ostatnią dekadę w terapii PBL były terapie stosowane aż do momentu występowania progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności jako tzw. „leczenie ciągłe”. Wprowadzenie inhibitorów kinazy Brutona (BTKi) – ibrutynibu, a następnie akalabrutynibu i zanubrutynibu – zapewniło to znacznie dłuższe przeżycia wolne od progresji w porównaniu z wcześniejszą stosowaną chemioterapią. Jak w przypadku każdej przewlekłej choroby, wraz z poprawą efektów leczenia implikuje to dłuższą opiekę medyczną, związaną z podawaniem określonego leczenia, jego monitorowaniem

Tabela 1. Struktura wydatków i liczby pacjentów w programie B.79 za rok 2025

Substancja czynna	Data refundacji w Polsce	Liczba pacjentów sprawozdanych	Liczba pacjentów rozliczonych	Kwota refundacji 2025
Wenetoklaks (VEN)	01.01.2019	1 806	1 803	137 560 932 PLN
Akalabrutynib (ACA)	01.01.2023	1 556	1 532	115 471 706 PLN
Ibrutynib (IBR)	01.09.2017	1 441	1 434	95 758 883 PLN
Zanubrutynib (ZAN)	01.01.2024	1 042	1 023	71 829 814 PLN
Obinutuzumab (OBI)	01.07.2016	449	443	14 188 780 PLN
ŁĄCZNIE B.79		5 342	5 290	434 810 115 PLN

Źródło: Zdrowe Dane, NFZ, 2025

oraz koniecznością zapewnienia odpowiedniego leczenia toksyczności.

Wraz z pojawieniem się terapii ograniczonych w czasie opartych na wenetoklaksie w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CD20 (obinutuzumabem lub rytuksymabem) lub z BTKi, decydenci stają przed wyzwaniem nie tylko w zakresie oceny wielkości uzyskiwanych efektów zdrowotnych, lecz przede wszystkim w zakresie organizacji opieki – pod kątem monitorowania pacjenta i organizacji świadczeniodawców – oraz jej finansowania.

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę tego zagadnienia, łącząc polskie dane z programu B.79 z wynikami badań klinicznych, rzeczywistymi analizami kosztów oraz doświadczeniami innych systemów ochrony zdrowia.

4.1. KONTEKST FINANSOWY: PROGRAM LEKOWY LECZENIA NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ W POLSCE

Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową jest realizowane w programie

lekowym B.79. Programy lekowe to główna ścieżka dostępu do nowoczesnych terapii celowanych w Polsce. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu systematycznie rośnie – od zaledwie 5 pacjentów w 2016 roku do ok. 5 300 w 2025 roku.¹ Poprawiający się dostęp do nowoczesnej opieki, dzięki rozwojowi diagnostyki i możliwości stosowania nowych technologii lekowych, oznacza także rosnące obciążenie systemu m.in. związane ze starzeniem się populacji.

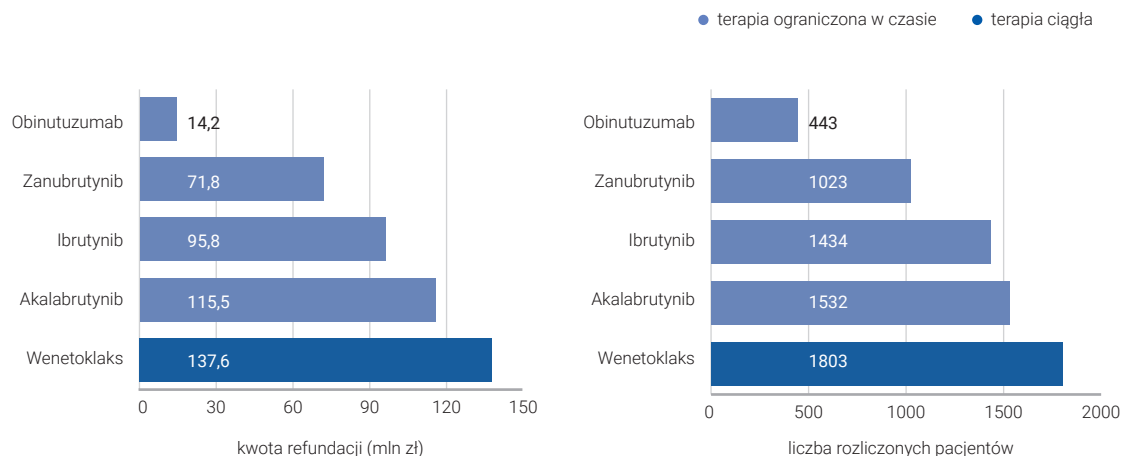
Z perspektywy NFZ dane z roku 2025 pokazują skalę tego wyzwania finansowego, ponieważ łączna kwota refundacji przekroczyła 434 miliony złotych dla 5 290 pacjentów.² Są to rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ (w tym uwzględnione w ramach instrumentów podziału ryzyka). Warto przy tym zaznaczyć, że obecna struktura wydatków w programie B.79 jest wypadkową wielu czynników: historii rejestracji i refundacji poszczególnych substancji, preferencji klinicznych, a przede wszystkim aktualnego modelu leczenia.

Łączny koszt trzech BTKi stosowanych w trybie ciągłym (akalabrutynib, ibrutynib, zanubrutynib) wyniósł w 2025 roku ponad

¹ Zdrowe Dane / NFZ. Program lekowy B79 – dane rozliczeniowe za rok 2025. [dostęp: kwiecień 2026].

² Zdrowe Dane / NFZ. Program lekowy B79 – dane rozliczeniowe za rok 2025. [dostęp: kwiecień 2026].

EFEKTYWNE MODELE TERAPEUTYCZNE



Rysunek 1. Struktura wydatków i liczby pacjentów w programie lekowym B79 (2025) na podstawie danych NFZ (Zdrowe Dane)

283 miliony zł i dotyczył łącznie niemal 3 990 pacjentów. Tymczasem wenetoklaks – stosowany głównie w ograniczonym czasie (lecz w terapii skojarzonej z obinutuzumabem, rytuksymabem lub ibrutynibem) – przy liczbie 1 803 rozliczonych pacjentów wygenerował koszty przekraczające 137 milionów zł.³

W zakresie zarządzania i organizacji opieki porównanie terapii pod kątem ekonomicznym niesie za sobą konieczność określenia dwóch aspektów: efektów klinicznych i kosztowych. Pod względem efektywności zarówno terapia ciągła, jak i ograniczona w czasie charakteryzują się porównywalną skutecznością, a w przypadku PBL jest ona wyjątkowo długa, co jest oczekiwanym efektem wdrożonego leczenia.

4.2. EFEKTY ZDROWOTNE JAKO WARUNEK KONIECZNY OCENY OPLACALNOŚCI

W celu porównania ekonomicznej wartości stosowanych terapii konieczna jest przede wszystkim ocena kliniczna efektów zdrowotnych. W analizach oceny technologii

medycznych opłacalność jest zawsze ilorazem różnic efektów klinicznych i kosztów alternatywnych technologii.

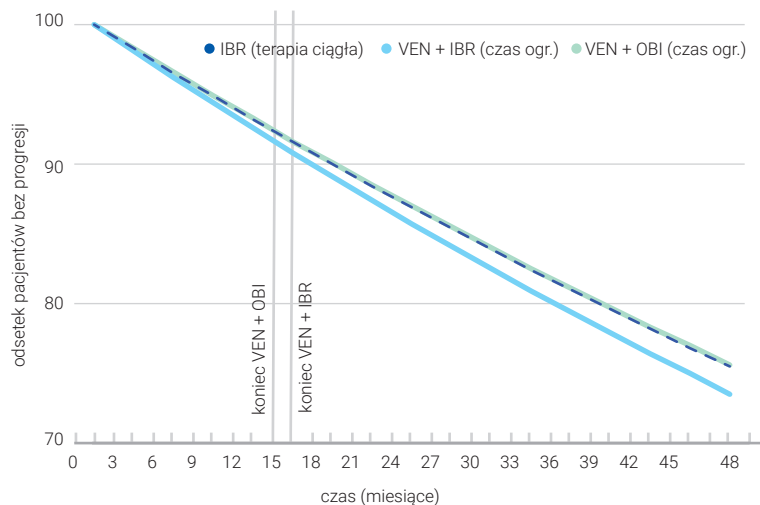
W grudniu 2025 roku na konferencji ASH (American Society of Hematology), a następnie w styczniu 2026 roku w New England Journal of Medicine opublikowano wyniki badania CLL17 – pierwszego prospektywnego, randomizowanego badania III fazy, bezpośrednio porównującego terapię ciągłą BTKi z terapiami ograniczonymi w czasie w populacji wcześniej nieleczonych chorych na PBL.

Badanie zainicjowane przez Uniwersytet w Kolonii (al-Sawaf i współpracownicy) objęło 909 chorych przydzielonych losowo do jednej z trzech gałęzi: stosowany ciągle ibrutynib (301 pacjentów), VEN+OBI przez 12 cykli (303 pacjentów) lub VEN+IBR przez 15 cykli (305 pacjentów). Przy medianie obserwacji wynoszącej 34,2 miesiąca wyniki predefiniowanej analizy pośredniej wykazały, że obie terapie ograniczone w czasie spełniły kryterium non-inferiority wobec ciągłego stosowania ibrutynibu pod względem przeżycia wolnego od progresji (PFS).⁴

³ Zdrowe Dane / NFZ. Program lekowy B79 – dane rozliczeniowe za rok 2025. [dostęp: kwiecień 2026].

⁴ Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C i wsp. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2026;394:1084–1096.

Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CLL17. Trzyletnie PFS: VEN+OBI 81,1%, VEN+IBR 79,4%, IBR 81,0%. Kryterium non-inferiority spełnione dla obu porównań. Źródło: Al-Sawaf et al., NEJM 2026.⁵



Trzyletni odsetek PFS wyniósł: 81,1% dla VEN+OBI (HR vs IBR: 0,87; 98,3% CI: 0,54–1,41), 79,4% dla VEN+IBR (HR vs IBR: 0,84; 98,0% CI: 0,53–1,32) i 81,0% dla ibrutynibu. Wyniki te potwierdzają, że terapie ograniczone w czasie nie ustępują skutecznością terapii ciągłej.

W badaniu CLL17 wykazano, że osiągnięcie niewykrywalnej minimalnej choroby resztkowej (uMRD – *undetectable minimal residual disease*) jest różne w poszczególnych grupach. Po zakończeniu leczenia uMRD w krwi obwodowej stwierdzono u 73,3 proc. chorych w grupie VEN+OBI, u 47,2 proc. w grupie VEN+IBR i u 0 proc. w grupie ibrutynibu – co wynika wprost z braku zdefiniowanego momentu zakończenia terapii ciągłej. Dane z długoterminowych badań MURANO i CLL14 konsekwentnie pokazują, że

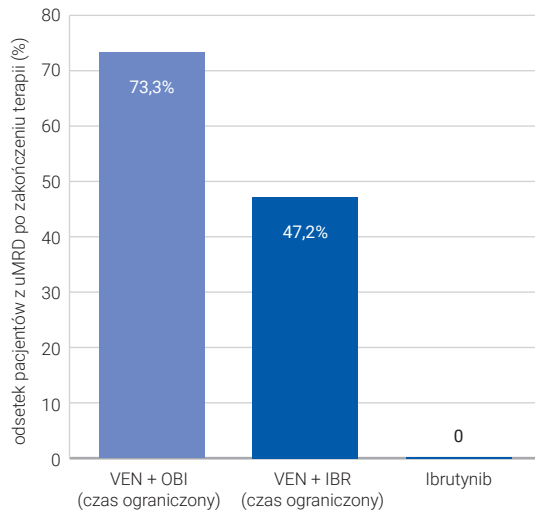
chorzy osiągający uMRD po zakończeniu terapii ograniczonej w czasie pozostają w remisji znacznie dłużej niż ci, którzy nie osiągnęli tego celu.

W badaniu MURANO, po 7 latach obserwacji, mediana czasu do kolejnego leczenia wyniosła 63 miesiące w grupie VEN+rytuksymab – co oznacza, że ponad pięć lat po zakończeniu 24-miesięcznej terapii znaczna część chorych nie wymagała żadnego dodatkowego leczenia. Analogicznie, w badaniu CLL14 po 6 latach obserwacji 65,2 proc. pacjentów leczonych VEN+OBI nie spowodowało włączenia drugiej linii terapii. Osiągnięcie uMRD po zakończeniu terapii ograniczonej w czasie koreluje z istotnie dłuższym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) i całkowitym (OS) oraz z przedłużonym okresem wolnym od leczenia (TFI).^{6,7}

5 Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C i wsp. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2026;394:1084–1096.

6 Molica S, Allsup D. Fixed-duration therapy comes of age in CLL: long-term results of MURANO and CLL14 trials. Expert Rev Anticancer Ther. 2024;24(3-4):101–106.

7 Źródło: Al-Sawaf et al., N Engl J Med 2026; iwCLL guidelines, Hallek et al., Blood 2018.



Rysunek 3. Odsetek chorych z niewykrywalną chorobą resztkową (uMRD) po zakończeniu terapii w badaniu CLL17. Źródło: Al-Sawaf et al., NEJM 2026.⁸

MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *measurable residual disease*) to obecność komórek białaczkowych wykrywalna metodami cytometrii przepływowej lub sekwencjonowania (NGS) po zakończeniu lub w trakcie leczenia, przy liczbie leukocytów niewystarczającej do stwierdzenia progresji w badaniu morfologicznym. MRD ocenia się we krwi obwodowej lub szpiku kostnym.

uMRD – niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (ang. *undetectable MRD*, dawniej *MRD negativity*) oznacza brak wykrywalnych komórek klonalnych PBL poniżej progu czułości zastosowanej metody. Standardowy próg uMRD (zalecenia iwCLL / EHA): < 1 komórka białaczkowa na 10 000 leukocytów (< 10⁻⁴).

KAŻDY ROK REMISJI BEZ KONIECZNOŚCI LECZENIA TO ROK, W KTÓRYM SYSTEM NIE PONOSI KOSZTÓW FARMAKOTERAPII (POZA MONITORINGIEM), A CHORY NIE DOŚWIADCZA TOKSYCZNOŚCI ZWIĄZANEJ Z STOSOWANIEM LEKÓW.

W przypadku PBL, gdzie mediana przeżycia od momentu inicjacji leczenia wynosi wiele lat, a chorzy – często 65–75-letni – mogą żyć z chorobą w remisji przez dekadę lub dłużej, wartość wieloletniego okresu wolnego od leczenia jest ogromna zarówno pod względem klinicznym, jak i finansowym.

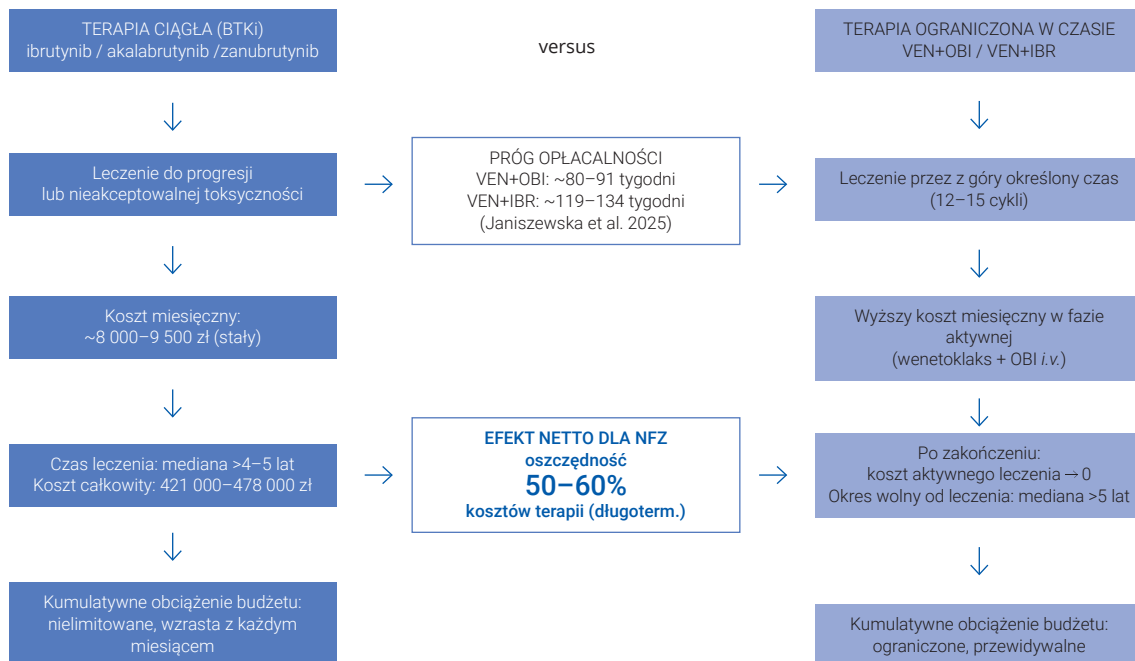
Dostępne dane wskazują, że dobór terapii zależy od wielu czynników – zarówno związanych z charakterystyką pacjenta (pod względem wieku), jak też dodatkowych obciążeń np. chorobami współistniejących czy wyników badań molekularnych. Terapie oparte na wenetoklaksie mają szczególne uzasadnienie w kilku równie dobrze zdefiniowanych sytuacjach klinicznych. U chorych z istotnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego – w tym z niekontrolowanym nadciśnieniem, migotaniem przedsionków lub niewydolnością serca – wenetoklaks jest preferowaną opcją ze względu na brak kardi toksyczności właściwej dla BTKi, zgodnie z wytycznymi PTHiT 2025⁹ i ESMO 2024¹⁰. Analogicznie u chorych z mutacją

8 Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C i wsp. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2026;394:1084–1096.

9 Hus I, Giannopoulos K, Jamrozik K i wsp. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2025. Acta Haematol Pol. 2025;56(3):143–172.

10 Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU i wsp. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. Ann Oncol. 2024;35(9):762–768.

ROZDZIAŁ 4.



Rysunek 4. Różnice w zakresie terapii ograniczonej w czasie oraz ciągłej na przykładzie PBL

IGVH, u których głęboka i trwała remisja po VEN+OBI jest szczególnie prawdopodobna.

Wytyczne PTHiT 2025 i ESMO 2024 wskazują BTKi jako terapię z wyboru w pierwszej linii u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz u osób u chorych starszych (powyżej 70. roku życia) z istotnymi chorobami współistniejącymi (ze względu na mniejsze ryzyko TLS i powikłań hematologicznych). Wytyczne wskazują również terapię ciągłą jako preferowaną w przypadku oporności lub nietolerancji po wcześniejszym schemacie opartym na wenetoklaksie bez BTKi.

ODRĘBNĄ PRZESŁANKĄ JEST PREFERENCJA CHORYCH: BADANIA ANKIETOWE KONSEKWENTNIE WYKAZUJĄ, ŻE WIĘKSZOŚĆ PACJENTÓW, MAJĄC MOŻLIWOŚĆ WYBORU PRZY PORÓWNYWALNEJ SKUTECZNOŚCI, WYBIERA TERAPIĘ OGRANICZONĄ W CZASIE ZE WZGLĘDU NA PERSPEKTYWĘ ZAKOŃCZENIA LECZENIA.

4.3. OCENA ASPEKTÓW KOSZTOWYCH W ZALEŻNOŚCI OD TYPU TERAPII W POLSCE

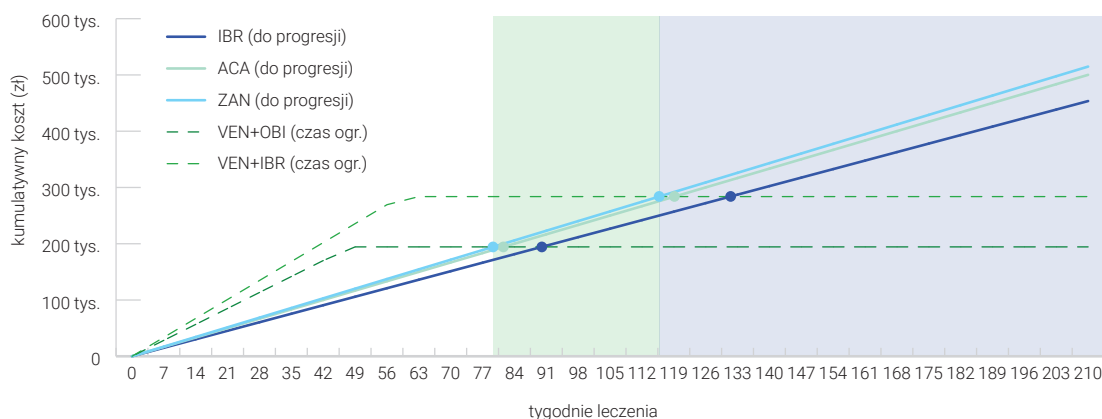
Terapie ograniczone w czasie charakteryzują się z góry określonymi kosztami. Przy stosowaniu inhibitorów BTK płatnik publiczny ponosi pełny koszt farmakoterapii przez każdy miesiąc, a różnica w stosunku do terapii ograniczonej w czasie (która wynosi 12-15 miesięcy) staje się tym bardziej widoczna, im dłuższa jest mediana przeżycia wolnego od progresji.

Kompleksowa analiza kosztów przeprowadzona dotycząca programu B.79I dotycząca wszystkich schematów postępowania wskazuje, że koszt całkowity terapii ograniczonych w czasie wynosi od 62 tys. do 284 tys. zł, a koszty terapii ciągłej wynoszą od 422 do 478 tys. zł dla okresu obserwacji do 46 miesięcy.

Tabela 2. Zestawienie kosztów całkowitych (leków, podania i monitorowania) do progresji PBL na podstawie danych NFZ za rok 2024 z perspektywy płatnika publicznego¹¹

Schemat leczenia	Koszt zakupu	Koszt adm.	Koszt monit.	KOSZT CAŁKOWITY	Typ
Ibrutynib (IBR)	397 484 PLN	0 PLN	23 695 PLN	421 178 PLN	Ciągła
Akalabrutynib (ACA)	440 754 PLN	0 PLN	23 695 PLN	464 448 PLN	Ciągła
Zanubrutynib (ZAN)	454 376 PLN	0 PLN	23 695 PLN	478 071 PLN	Ciągła
OBI + CLB	48 281 PLN	7 529 PLN	6 801 PLN	62 611 PLN	FTD
VEN + OBI	180 160 PLN	7 753 PLN	6 490 PLN	194 405 PLN	FTD
VEN + IBR	275 790 PLN	0 PLN	8 013 PLN	283 803 PLN	FTD

Źródło: Janiszewska et al., JHPOR 2025. Koszty całkowite do progresji, perspektywa NFZ



Rysunek 5. Kumulacyjny koszt terapii pierwszej linii PBL w zależności od czasu leczenia (perspektywa NFZ, dane 2025). Trójkąty oznaczają punkt zrównania kosztów VEN+OBI z poszczególnymi BTKi. Zielone pole = strefa oszczędności dla VEN+OBI. Źródło: opracowanie własne na podstawie Janiszewska et al., JHPOR 2025.¹¹

Różnica w cenach leków, która obecnie w Polsce wynosi ok. 30–60 proc. w stosunku do terapii ciągłych BTKi wskazuje, że terapie ograniczone w czasie wykorzystywane są w celu maksymalizacji budżetu płatnia. Wynika ona przede wszystkim z różnic kosztów ponoszonych do progresji po pierwszym roku leczenia. Pełne oszacowanie opłacalności leczenia pacjentów do końca życia powinno dodatkowo uwzględniać efekty i koszty

kolejnych linii leczenia po progresji w trakcie leczenia inhibitorami BTK.

4.3.1. PRÓG OPLACALNOŚCI

Szczególnie znaczącym wynikiem analizy jest wyznaczenie tak zwanego progu zrównania kosztów – momentu, w którym kumulacyjny koszt terapii ograniczonej w czasie zrównuje się z kumulacyjnym kosztem terapii ciągłej.

¹¹ Janiszewska A, Urbańska-Banik S, Gad B, Plisko R. The cost analysis of treatment for patients with newly diagnosed CLL using therapies funded under the drug program B.79. J Health Policy Outcomes Res. 2025;1/2025. DOI:10.7365/JHPOR.2025.1.7.

Próg zrównania kosztów między VEN+OBI a poszczególnymi BTKi wypada w przedziale od 80. do 91. tygodnia leczenia, a dla VEN+IBR – w przedziale od 119. do 134. tygodnia.

OZNACZA TO, ŻE PACJENT LECZONY CIĄGŁYM BTKI DŁUŻEJ NIŻ PRZEZ 20–22 MIESIĄCE GENERUJE WYŻSZY KUMULATYWNY KOSZT NIŻ TEN, KTÓRY ZAKOŃCZYŁ 12-CYKLOWĄ TERAPIĘ VEN+OBI LUB 15 CYKLOWĄ VEN+IBR.¹¹

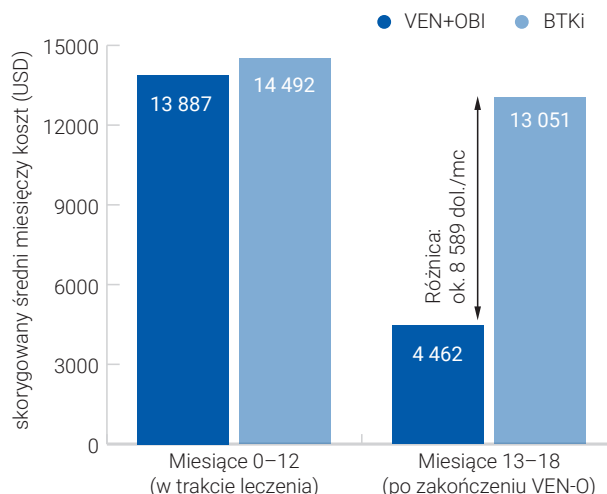
Brak jest obecnie polskich danych wskazujących na rzeczywisty czas stosowania terapii BTKi dla długoterminowych wyników. Dane węgierskie (Jeskó i współpracownicy, 2024) – oparte na bazie danych tamtejszego Narodowego Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych – wskazują, że średni czas stosowania ibrutynibu w monoterapii pierwszej linii wyniósł 89,4 tygodnia (mediana 73,3 tygodnia).¹² W przypadku przyjęcia czasu terapii w Polsce identycznego, jak dla pacjentów węgierskich, przy progu 64–91 tygodni pojawiają się oszczędności dla VEN+OBI.

Standardowe analizy farmakoekonomiczne skupiają się na koszcie samego leku, pomijając szereg składowych kosztów bezpośrednich, które przy terapiach opartych na wenetoklaksie są szczególnie istotne w fazie inicjalnej. Terapie oparte na wenetoklaksie charakteryzują się wysoką intensywnością zasobów w fazie inicjalnej. Eskalacja dawki wenetoklaksu trwa pięć tygodni i wymaga intensywnego monitorowania laboratoryjnego. Podwyższone ryzyko zespołu lizy guza (TLS) wiąże się z koniecznością profilaktyki, a u części chorych – hospitalizacji. Infuzje obinutuzumabu (sześć cykli dożylnych) są związane z realizacją świadczeń medycznych w ramach oddziałów dziennych. Każda z tych

12 Jeskó J, Hegyi R, Nagy B. Evaluating the cost benefit of fixed-duration targeted therapy in first line (1st L) in CLL: A Real-World Analysis Using Hungarian Claims Data. ISPOR Europe 2024 (Poster EE430).



Rysunek 6. Rzeczywiste koszty miesięczne VEN+OBI vs BTKi u świadczeniobiorców Medicare (USA). Źródło: Huntington et al., JMCP 2024.¹³



składowych generuje koszty niewidoczne w prostym porównaniu ceny leku i powinny być uwzględnione w planowaniu opieki nad pacjentami.

4.4. OCENA EKONOMICZNA NA PRZYKŁADZIE INNYCH KRAJÓW

STANY ZJEDNOCZONE – MEDICARE

W 2024 w USA przeprowadzono analizę kosztów na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (danych retrospektywnych) dotyczącej 1 770 pacjentów Medicare. Jako terapię inicjującą otrzymało w pierwszej linii PBL 193 pacjentów VEN+OBI, a 1 577 pacjentów otrzymało BTKi (w ponad 87 proc. był to ibrutynib). Koszty mierzono w dwóch z góry określonych oknach czasowych: miesiące 0–12 (przybliżenie okresu aktywnej terapii VEN+OBI) i miesiące 13–18 (przybliżenie okresu po zakończeniu VEN+OBI).¹³

W pierwszych 12 miesiącach leczenia dostosowane koszty miesięczne były niemal identyczne w obu grupach: 13 887 USD dla VEN+OBI i 14 492 USD dla BTKi. Różnica

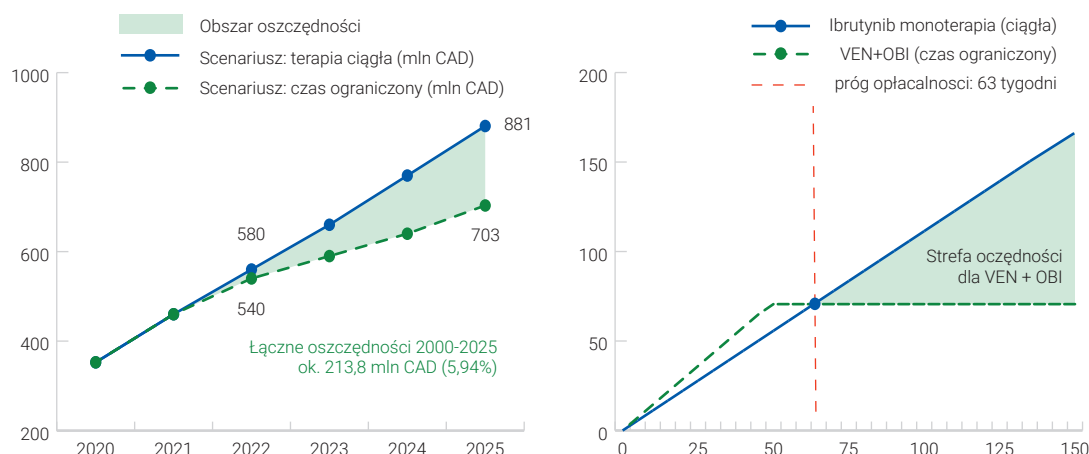
w kosztach opieki od w miesiącach 13–18 była o 67 proc. niższa w grupie VEN+OBI – 4 462 USD miesięcznie. W grupie BTKi koszty zmniejszyły się zaledwie o 10 proc., osiągając 13 051 USD miesięcznie. Różnica w kosztach miesięcznych między grupami w tym okresie wyniosła niemal 8 000 USD na pacjenta – co w perspektywie roku przekłada się na ponad 96 000 USD na pacjenta.

Szczególnie ważne jest to, że analiza wykazała, iż wyższe koszty VEN+OBI w pierwszym roku (związane z podaniami dożylnymi obinutuzumabu i monitoringiem TLS) były w pełni kompensowane przez niższe koszty farmakoterapii doustnej (niższy koszt refundowanego wenetoklaksu wobec ibrutynibu), natomiast korzyść ekonomiczna pojawiła się w całości po zakończeniu leczenia.

KANADA

W Kanadzie w ramach modelu Markowa oceniono opiekę nad wszystkimi pacjentami z PBL dla lat 2020–2025. Wyniki analizy wskazują, że roczny koszt zarządzania PBL w scenariuszu z dominacją ciągłych BTKi wzrasta z 352,5 mln CAD w 2020 roku do 880,7

13 Huntington SF, Manzoor BS, Jawaid D i wsp. Real-world comparison of health care costs of venetoclax-obinutuzumab vs Bruton's tyrosine kinase inhibitor use among US Medicare beneficiaries with CLL in the frontline setting. J Manag Care Spec Pharm. 2024;30(10):1106–1116.



Rysunek 7. Perspektywa ekonomiczna terapii ograniczonych w czasie – porównanie Kanada (lewy wykres) i analiza progu opłacalności Węgry/Polska (prawy wykres). Źródło: Lachaine et al. 2023¹⁴; Jeskó et al. 2024.¹⁵

mln CAD w 2025 roku i jest to 2,5-krotny wzrost w ciągu zaledwie pięciu lat. W scenariuszu z udziałem terapii ograniczonych w czasie wzrost ten jest wolniejszy i sięga 703,1 mln CAD, co oznacza roczną oszczędność na poziomie 177 mln CAD w samym 2025 roku.¹⁴

Oszacowano, że łączne oszczędności skumulowane przez pięć lat wynoszą 213,8 mln CAD (5,94 proc. łącznych wydatków na PBL). Co istotne, oszczędności te rosną z czasem – w pierwszych latach wdrożenia terapii ograniczonych w czasie koszty są porównywalne lub nawet nieco wyższe (ze względu na fazę ramp-up wenetoklaksu i obinutuzumabu), a potem od 2023 roku spadają.

WĘGRY

Badanie przeprowadzone przez Healthware Consulting (Jeskó, Hegyi, Nagy, 2024) na podstawie bazy Narodowego Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych (NHIF) dostarcza

danych z systemu bardzo zbliżonego do polskiego pod względem modelu organizacyjnego i struktury refundacji. Analiza objęła 2 108 pacjentów z PBL leczonych w latach 2017–2023.¹⁵

Wyniki pokazują dynamiczną zmianę wzorców leczenia: do 2021 roku ibrutynib w monoterapii był stosowany u niemal 70 proc. chorych w pierwszej linii; od 2022 roku – po uzyskaniu refundacji VEN+OBI – udział schematu ograniczonego w czasie systematycznie rośnie i w 2023 roku przekracza 60 proc. wszystkich chorych leczonych w pierwszej linii. Przy rzeczywistej średniej długości terapii ibrutynibem wynoszącej 89,4 tygodnia (znacznie powyżej progu opłacalności) szacowane oszczędności dla węgierskiego płatnika, gdyby ci sami pacjenci byli leczeni VEN+OBI, sięgnęły 7,46 mln EUR za cały okres badania. Dla samego okresu 2017–2020 (gdy VEN+OBI nie było jeszcze dostępne) potencjalne oszczędności wyniosłyby 9,99 mln EUR.

14 Lachaine J, Guinan K, Aw A i wsp. Impact of Fixed-Duration Oral Targeted Therapies on the Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. *Curr Oncol.* 2023;30:4483–4498.

15 Jeskó J, Hegyi R, Nagy B. Evaluating the cost benefit of fixed-duration targeted therapy in first line (1st L) in CLL: A Real-World Analysis Using Hungarian Claims Data. *ISPOR Europe 2024 (Poster EE430).*

4.5. WYZWANIA W RAMACH SYSTEMU OCHRONY ZDROWIA W POLSCE

Według prognoz GUS liczba osób powyżej 65. roku życia w Polsce wzrośnie do 2060 roku o ponad jedną trzecią, a liczba osób powyżej 80 lat podwoi się. Ponieważ mediana wieku w momencie rozpoznania PBL wynosi 67–72 lata, rosnąca liczba chorych na PBL jest nieuchronna. Przy utrzymaniu obecnej struktury leczenia nakłady na program B.79 będą systematycznie rosły, niezależnie od decyzji refundacyjnych. Terapie ograniczone w czasie oferują systemowi narzędzie do zarządzania tym wzrostem – nielikwidujące kosztów, lecz ograniczające ich dynamikę i poprawiające ich przewidywalność.

Rosnąca liczba chorych na PBL w Polsce – prognozowana na kolejne dekady ze względu na starzenie się populacji – oznacza, że bez zmiany struktury stosowanych terapii koszty programu B.79 będą rosły liniowo lub szybciej wraz z liczbą chorych.

OBCENY POZIOM 434 MLN ZŁ
ROCZNIE MOŻE W PERSPEKTYWIE
5–10 LAT ULEC PODWOJENIU,
JEŚLI DOMINOWAĆ BĘDĄ
CIĄGŁE BTKI. PRZY ZMIANIE
STRUKTURY W KIERUNKU TERAPII
OGRANICZONYCH W CZASIE
WZROST TEN BĘDZIE WOLNIEJSZY,

a po osiągnięciu stanu stacjonarnego (gdy coraz więcej chorych kończy leczenie) koszty mogą ustabilizować się na znacznie niższym poziomie niż w scenariuszu z dominującym BTKi.

Z perspektywy planowania budżetowego NFZ terapie ograniczone w czasie pozwalają na lepsze zarządzanie wydatkami publicznymi

(w tym poprawę wydajności ekonomicznej opieki nad pacjentami z PBL), poprzez odpowiednie prognozowanie rocznych wydatków przy rosnącej liczbie pacjentów. Wydatek na 12 cykli VEN+OBI obecnie w Polsce wynosi ok. 194 000–209 000 zł w zależności od zastosowanego horyzontu czasowego – i nie narasta proporcjonalnie do czasu przeżycia chorego. Ze względu na fakt, że typy terapii wybiera się w zależności od stanu i wskazań klinicznych pacjenta, dostęp do terapii ciągłych i ograniczonych w czasie może stanowić narzędzie lepszej kontroli wydatków. Dodatkowo ze względu wydłużenie czasu do progresji do kilku lat istnieje konieczność wdrażania kolejnych linii terapii stosowane w przypadku niepowodzenia we wcześniejszych liniach.

Z tego względu stworzenie możliwości wdrażania w pierwszej linii leczenia zarówno ciągłej terapii, jak i ograniczonej, będzie związane z podobnymi kosztami w pierwszym okresie leczenia (koszty VEN+OBI mogą być zbliżone lub nieznacznie wyższe niż koszty BTKi, ze względu na podawanie obinutuzumabu dożylnie i konieczność monitorowania ryzyka TLS – tumor lysis syndrome. Dane rzeczywiste z Medicare potwierdzają te założenia.¹⁶ Potencjalne różnice w kosztach pojawiają się w kolejnych latach terapii, co przy rosnącej liczbie pacjentów może prowadzić do ograniczenia wzrostu tych wydatków w czasie.

W praktyce oznacza to, że instrumenty polityki refundacyjnej powinny uwzględniać kilka elementów. Po pierwsze, algorytmy terapeutyczne zawarte w programie B.79 powinny dawać możliwość wyboru typu terapii i jednocześnie uwzględniać odpowiednie zaplanowanie i monitorowanie opieki (zarówno w zakresie podawania leków jak i zarządzania

¹⁶ Huntington SF, Manzoor BS, Jawaid D i wsp. Real-world comparison of health care costs of venetoclax-obinutuzumab vs Bruton's tyrosine kinase inhibitor use among US Medicare beneficiaries with CLL in the frontline setting. J Manag Care Spec Pharm. 2024;30(10):1106–1116.

działaniami niepożądanymi w ramach programach lekowych oraz poza nimi), w tym ocenę doboru terapii w zależności od wskazań klinicznych, szczególnie w pierwszej linii zgodnie z zaleceniami ESMO 2024 i Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów z 2025 roku.

KLUCZOWE WNIOSKI DOTYCZĄCE STOSOWANIA TERAPII OGRANICZONYCH W CZASIE

Terapie ograniczone w czasie (VEN+OBI, VEN+IBR) generują o 50–60% niższy koszt do progresji niż BTKi stosowane ciągle – przy porównywalnej skuteczności (CLL17, 2026).

Próg zrównania kosztów VEN+OBI vs BTKi wypada w przedziale 80–91 tygodni, a dla VEN+IBR – w przedziale 119.–134. tygodnia – próg ten jest przekraczany przez większość chorych leczonych BTKi w praktyce klinicznej.

Realne dane z Medicare (USA): po zakończeniu VEN+OBI koszty miesięczne spadają o 67%, przy BTKi – tylko o 10%. Różnica: ~8 000 USD/mies./pacjenta.

Dane kanadyjskie: wdrożenie terapii ograniczonych w czasie przynosi 5-letnie oszczędności rzędu 213,8 mln CAD (5,94% wydatków) przy rosnącej liczbie chorych.

Dane węgierskie (real-world): rzeczywista średnia leczenia ibrutynibem wynosi 89,4 tygodnia – powyżej progu opłacalności VEN+OBI.

Uzyskanie uMRD po VEN+OBI (73,3% chorych, CLL17) jest predyktorem wieloletniej remisji bez leczenia – wartość dla systemu zarówno kliniczna, jak i finansowa.

Porównanie liczby wizyt laboratoryjnych wymaganych w programie B.79 ujawnia dwukrotną asymetrię na niekorzyść terapii ograniczonych w czasie. W pierwszym roku terapii pacjent leczony schematem opartym na wenetoklaksie wymaga szesnastu wizyt diagnostycznych, podczas gdy chory na BTKi – ośmiu. Analizy ekonomiczne dla akalabrutynibu dostosowane do polskich realiów refundacyjnych wykazały ponadto, że koszty zarządzania działaniami niepożądanymi są wyższe przy terapiach opartych na wenetoklaksie niż przy BTKi II generacji, co częściowo kompensuje korzyść wynikającą z krótszego czasu stosowania leku przy FDT. BTKi są terapią doustną oraz nie wymagają eskalacji dawki ani profilaktyki TLS, eliminując tym samym potrzebę hospitalizacji u części chorych. Brak infuzji dożylnych oznacza możliwość prowadzenia leczenia w ośrodkach niższego stopnia referencyjności, bez angażowania wyspecjalizowanej infrastruktury.

Dodatkowym argumentem jest złożoność dawkowania – kluczowy predyktor nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych: zanubrutynib to dwie tabletki na dobę, podczas gdy schemat VEN+IBR wymaga przyjmowania od 3 do 5 tabletek raz na dobę. Różnica ta jest szczególnie istotna u starszych chorych z wielochorobowością, u których adherence bezpośrednio przekłada się na wyniki kliniczne. Zróżnicowanie modeli organizacji opieki wymaga pogłębionej analizy dotyczącej ośrodków hematologicznych.

Po drugie, ścisłe monitorowanie kosztów powinno uwzględniać nie tylko analizę kosztów całkowitych, ale także odnosić się do poszczególnych lat terapii. To powinno być uwzględniane przy ustaleniu warunków instrumentów podziału ryzyka (risk sharing agreements) dla terapii ograniczonych w czasie, ze względu na odmienną dynamikę wydatków płatnika. Analiza opiera się na porównaniu kosztów do progresji – tj. kosztu samego leku przez czas jego stosowania. Jest to podejście analitycznie poprawne, lecz

nie pozwala na pełne określenie wszystkich konsekwencji klinicznych i kosztowych. Pełny koszt leczenia z perspektywy systemu obejmuje szereg składowych, które przy stosowaniu BTKi są niższe niż przy terapiach opartych na wenetoklaksie – w tym koszty leczenia w kolejnych liniach terapii, o których wspomniano wcześniej.

Po trzecie, system monitorowania i sprawozdawczości powinien umożliwiać analizę długoterminowych wyników leczenia (MDR czy uMDR, czas do następnej terapii, czas przeżycia wolnego od leczenia), a nie wyłącznie rocznych wydatków – co pozwoliłoby na rzetelną ocenę wartości różnych strategii terapeutycznych i ocenę rzeczywistych kosztów (potencjalnie także opłacalności) w polskich warunkach.

4.6. PODSUMOWANIE

Efektywne zarządzanie zasobami systemu ochrony zdrowia w leczeniu PBL wymaga zatem nie wyboru jednej strategii dla wszystkich, lecz **precyzyjnego dopasowania terapii do populacji** – z uwzględnieniem pełnego horyzontu kosztów, a nie wyłącznie kosztu rocznego leku.

W ramach tego rozdziału przedstawiono wielowymiarową analizę efektywności i opłacalności terapii ograniczonych w czasie w leczeniu PBL, łącząc dane z programu lekowego B.79, wyniki analiz kosztów czy ekonomicznych (w oparciu o rzeczywiste dane ubezpieczeniowe z USA, modele populacyjne z Kanady i dane RWD

z Węgier). **Wyłaniający się obraz jest spójny i jednoznaczny: terapie ograniczone w czasie, w szczególności wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub ibrutynibem (VEN+OBI; VEN+IBR), oferują porównywalną z BTKi skuteczność kliniczną przy znacząco niższym długoterminowym koszcie dla płatnika publicznego.** Badanie CLL17, jako pierwsze prospektywne porównanie head-to-head, daje unikalną podstawę kliniczną do tych wniosków: non-inferiority pod względem PFS przy 73,3 proc. uMRD w grupie VEN+OBI to wyniki, które łącznie uzasadniają wybór terapii ograniczonej jako strategii z wyboru dla kwalifikujących się chorych.

Próg zrównania kosztów dla porównania VEN+OBI z BTKi w polskich realiach przypada między 80. a 91. tygodniem leczenia ciągłego za pomocą BTKi.¹⁷ W przypadku porównania VEN+IBR z BTKi VEN+IBR próg ten mieści się w przedziale 119–134 tygodni.¹⁷ Dane rzeczywiste z Medicare i z węgierskiej bazy płatnika potwierdzają, że korzyść ekonomiczna pojawia się natychmiast po zakończeniu terapii ograniczonej i jest trwała.^{18,19}

Terapie ograniczone stają się rzeczywistością w praktyce hematologicznej. Ich dostępność prowadzi do poszerzenia możliwości terapii pacjentów, a jednocześnie stwarza możliwość ograniczania wydatków płatnika publicznego w perspektywie długoterminowej. **Wymaga to odpowiedniej organizacji opieki** przez ośrodki hematologiczne pod kątem podawania leków, monitorowania leczenia (w tym działań niepożądanych) oraz odpowiedniej komunikacji z pacjentami czy rozwoju teleopieki.

17 Janiszewska A, Urbańska-Banik S, Gad B, Plisko R. The cost analysis of treatment for patients with newly diagnosed CLL using therapies funded under the drug program B.79. J Health Policy Outcomes Res. 2025;1/2025. DOI:10.7365/JHPOR.2025.1.7.

18 Huntington SF, Manzoor BS, Jawaid D i wsp. Real-world comparison of health care costs of venetoclax-obinutuzumab vs Bruton's tyrosine kinase inhibitor use among US Medicare beneficiaries with CLL in the frontline setting. J Manag Care Spec Pharm. 2024;30(10):1106–1116.

19 Jeskó J, Hegyi R, Nagy B. Evaluating the cost benefit of fixed-duration targeted therapy in first line (1st L) in CLL: A Real-World Analysis Using Hungarian Claims Data. ISPOR Europe 2024 (Poster EE430).

ROZDZIAŁ 5.

POTRZEBY I OCZEKIWANIA PACJENTÓW

KATARZYNA LISOWSKA

STOWARZYSZENIE HEMATOONKOLOGICZNI, PREZES FUNDACJI PER HUMANUS

Ogromny postęp w leczeniu chorób hematologicznych sprawił, że polscy pacjenci mają obecnie dostęp do większości najnowszych technologii lekowych. Dzięki rozwojowi medycyny choroby krwi mogą być dzisiaj chorobami przewlekłymi – to sprawia, że liczba pacjentów znajdujących się pod opieką systemu ochrony zdrowia będzie rosła. Często także dzięki najnowszym lekom pacjenci żyją przez wiele lat w remisji, mogąc normalnie funkcjonować w życiu codziennym.

JESZCZE NIEDAWNO DIAGNOZA NOWOTWORU KRWI BYŁA DLA PACJENTÓW WYROKIEM. DZISIAJ – JEŻELI PACJENT SZYBKO TRAFI DO SPECJALISTYCZNEGO OŚRODKA – MA SZANSĘ NIE TYLKO NA SPRAWNĄ DIAGNOZĘ, ALE PRZED E WSZYSTKIM NA WDROŻENIE NOWOCZESNEGO LECZENIA, KTÓRE MOŻE ZMIENIĆ JEGO CHOROBE Z ŚMIERTELNEJ NA PRZEWLEKŁĄ.

Oczywiście, każdy pacjent, który na początku swojej choroby otrzyma diagnozę nowotwór krwi, jest pełen obaw. Zwłaszcza że obecnie coraz młodszy ludzie chorują na nowotwory

krwi. Potwierdziło to badanie ankietowe, przeprowadzone wśród pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Ankiety pokazały, że ponad 10 proc. pacjentów zachorowało tuż po 30. roku życia a większość z nich stanowiły kobiety. Mimo choroby prawie połowa z nich pracuje, ma rodziny i małe dzieci. O chorobie dowiedzieli się dzięki wykonanej morfologii z rozmazem zleconej przez lekarza POZ lub za własne pieniądze.

Dla pacjentów ogromną rolę odgrywa sposób przekazywania informacji, zwłaszcza na samym początku, kiedy dowiadują się o swojej chorobie. W mojej ocenie przez ostatnie lata komunikacja pomiędzy lekarzami i pacjentami zmieniła się na lepsze. Tym niemniej każda osoba, która podczas wizyty u lekarza otrzymuje informację na temat swojej choroby, jest bardzo zestresowana. U wielu z nich stres, a wręcz szok sprawia, że nie rozumieją, co lekarz do niego mówi, z trudem zapamiętują otrzymane informacje. A kiedy wracają do domu, natychmiast zaczynają poszukiwać informacji w sieci, coraz częściej kierując pytania do algorytmów takich, jak ChatGPT. AI stała się obecnie narzędziem edukacyjnym w wielu obszarach, ale trzeba pamiętać, że nie zastąpi lekarza. Dzięki nim pacjent uzyskuje wiele informacji natychmiast, co też jest ważne w dobie odległych terminów do lekarzy specjalistów w ramach NFZ.

5.1. DLACZEGO POWSTAŁA GRUPA WSPARCIA – PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA – CHOROBA NASZA I NASZYCH BLISKICH

W odpowiedzi na potrzeby pacjentów powstała grupa wsparcia. Ponieważ pacjent po wizycie u lekarza szuka informacji na temat swojej choroby i nie wszystko, co można znaleźć w sieci, jest informacją aktualną, bardzo ważne jest zapewnienie sprawdzonych i rzetelnych źródeł wiedzy. Często internetowe publikacje pochodzą sprzed lat, napisane językiem, którego pacjent nie rozumie. Nie mają nic wspólnego z aktualną wiedzą medyczną, którą posiadają hematolodzy.

W grupie wsparcia, która jest stworzona tylko dla pacjentów i ich bliskich, każdy może otrzymać wiarygodne, najbardziej aktualne informacje na temat swojej choroby. Zapytać o każdy aspekt życia z chorobą, a także o dostępne terapie. Pacjenci szukają informacji również o terapiach ograniczonych w czasie, o działaniach niepożądanych leków – jak sobie z nimi radzić, gdzie szukać pomocy kiedy wystąpią. Pacjenci żyjąc z chorobą, zastanawiają się także, jakiej terapii się poddać – jakie są ewentualne działania niepożądane, jakie korzyści z terapii ograniczonej w czasie, a jakie z terapii ciągłej. Pytają także o aktualne badania kliniczne, o najnowsze dostępne technologie lekowe już zarejestrowane i stosowane na świecie, pytają wreszcie o to, kiedy także oni będą mogli z nich skorzystać.

Grupa wsparcia to jedna wielka rodzina, gdzie nie ma złych pytań ani obaw, w której można zapytać o wszystko. Pacjenci są bardzo różnorodni pod względem sytuacji życiowej, rodzinnej czy materialnej, są różnym wieku. Dlatego mają również zróżnicowane potrzeby, z różnych obszarów życia. Wielu osobom często brakuje wsparcia emocjonalnego, a także materialnego i pomocy w czynnościach życia codziennego.

Trzeba także pamiętać o osobach starszych, z innymi chorobami, które często nie posiadają internetu i nie są w stanie samodzielnie dotrzeć do informacji. W ich imieniu piszą do nas najbliżsi członkowie rodziny lub opiekunowie. W odpowiedzi na prośby wysyłamy im pocztą drukowane materiały edukacyjne, opracowane przez stowarzyszenia i fundacje, z którymi współpracujemy. Takich materiałów jest stosunkowo dużo, dzięki czemu praktycznie każdemu jesteśmy w stanie zapewnić potrzebne informacje, odpowiednie do jego stanu zdrowia i sytuacji, w której się znalazł.

5.2. PODSUMOWANIE ANKIET WYPEŁNIONYCH PRZEZ PACJENTÓW CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (PBL) W 2026 ROKU

Wśród pacjentów chorujących na PBL przeprowadziliśmy badanie ankietowe. Ankietowani pochodzili z całej Polski. 20 proc. osób, które wypełniły ankietę, mieszka na terenach wiejskich. Kolejne 33 proc. osób pochodzi z miejscowości poniżej 50 tys. mieszkańców, 40 proc. mieszka w średnich miastach (50-200 tys. mieszkańców) a 7 proc. pochodzi z miast powyżej 200 tys. mieszkańców.

Ponad 66 proc. pacjentów o swojej chorobie dowiedziało się przypadkowo, na podstawie zleconych badań. Dość szybko trafili do specjalistycznego ośrodka i rozpoczęli leczenie. Ponad 40 proc. pacjentów jest leczonych w ramach programu lekowego B.79. W większości pacjenci dojeżdżają do specjalistycznego ośrodka.

W momencie, kiedy dowiedzieli się o swojej chorobie, ponad 73 proc. pacjentów odczuwało ogromny strach, byli zaskoczeni diagnozą, towarzyszył im także smutek i złość.

W kwestii informowania pacjenta o chorobie w ostatnich latach wiele zmieniło się na lepsze.

NAJWIĘKSZA POTRZEBA?

Podejrzanie PBL – karta DILO
– czas oczekiwania do poradni
hematologicznej w Warszawie to
6 miesięcy

NAJWIĘKSZA POTRZEBA?

Wsparcie psychologiczne
– mąż ze strony szpitala
nie miał nic podobnego

NAJWIĘKSZA POTRZEBA?

Empatii ze strony
lekarzy
prowadzących

NAJWIĘKSZA POTRZEBA?

Więcej informacji na temat
leczenia

NAJWIĘKSZA POTRZEBA?

Rozmowy na temat
dodatkowego wsparcia
organizmu podczas
długotrwałego leczenia, lekarz
nie chce na ten temat rozmawiać

40 proc. pacjentów wskazało, że otrzymali wyczerpującą informację na temat swojej choroby od lekarza. Wciąż jednak ponad 1/3 pacjentów odczuwało niedosyt i zaczęło szukać informacji o chorobie na własną rękę. Informacje przekazywane pacjentom podczas wizyty, w której lekarz mówił o diagnozie, przeważnie nie były kompletne. Tylko 26 proc. pacjentów otrzymało informację na temat korzyści i zagrożeń wynikających z wybranej ścieżki leczenia. Co zaskakuje, aż 73 proc. ankietowanych nie otrzymało żadnych materiałów edukacyjnych ani informacji, gdzie ich szukać. Nie dowiedzieli się także, jakiego wsparcia mogą oczekiwać.

OGRANICZONY ZAKRES
INFORMACJI, KTÓRE OTRZYMALI
OD LEKARZA W MOMENCIE
DIAGNOZY SPRAWIA, ŻE PACJENCI
SZUKAJĄ WSPARCIA I INFORMACJI
O CHOROBI W INTERNECIE.
80 PROC. PACJENTÓW I ICH
BLISKICH ZNALAZŁO GRUPY
WSPARCIA, FORA I KONTAKT
Z INNYMI PACJENTAMI,
CHORUJĄCYMI NA PBL.

Pacjenci deklarują zaufanie do swoich lekarzy. Zgadają się, że lekarz prowadzący jest ich wsparciem w chorobie i bratnią duszą w całym zawiłym procesie leczenia. Jednak tylko połowa pacjentów ma poczucie, że są wysłuchani. Druga połowa pacjentów już nie jest zbyt zadowolona z wizyt u specjalisty. Jest wśród nich grupa, która uważa, że lekarz nigdy ich nie słucha.

Wsparciem dla pacjenta w chorobie jest najbliższa rodzina i przyjaciele. Pacjenci oceniają, że nie było im łatwo powiedzieć bliskim o swojej diagnozie.

Nie wszyscy pacjenci po otrzymaniu diagnozy przewlekłej białaczki limfocytowej rozpoczynają od razu leczenie. Część z nich kwalifikowana

jest do grupy „obserwuj i czekaj” (watch & wait). W tym czasie pacjent musi wykonywać badania, które zleci lekarz i przychodzić na wizyty kontrolne. Pacjenci jednak zwykle rozumieją, dlaczego tak się dzieje. Często towarzyszy im niepewność, a z drugiej strony ulga związana z poczuciem, że póki co choroba przebiega łagodnie.

W grupie ankietowanych leczenie zostało wdrożone u 33 proc. pacjentów. Wśród leczonych pacjentów, 46 proc. było leczonych terapią ograniczoną w czasie a ponad 50 proc. było w trakcie terapii ciągłej.

Pacjenci w zdecydowanej większości chcą brać udział w podejmowaniu decyzji o wyborze ścieżki terapeutycznej i metod leczenia. W ankiecie ponad 60 proc. wskazało, że gdyby mieli wybór, to podjęliby leczenie ograniczone w czasie. Z ankiet wynika, że 40 proc. pacjentów wie, na czym polega różnica pomiędzy leczeniem ograniczonym w czasie a leczeniem ciągłym. To ogromny sukces edukacji.

W odpowiedzi na pytania dotyczące jakości życia, znacząca część pacjentów wskazywała w swoich ankietach na koszty finansowe, które ponoszą w związku z dojazdami do ośrodka, który prowadzi ich leczenie. Podkreślali także obniżoną odporność i jej wpływ na życie codzienne. W tym kontekście pojawiają się od dawna pytania dotyczące szczepień ochronnych.

Badanie ankietowe przeprowadzone w pierwszej połowie 2026 roku było już kolejnym, jakie przeprowadzono wśród pacjentów chorych na PBL. Porównanie ich wyników pokazuje, że na przestrzeni lat wiedza pacjentów na temat swojej choroby znacząco się poszerzyła i obecnie można ją uznać za bardzo dobrą. W minionych latach pacjenci wskazywali przede wszystkim na brak dostępu do leków, którymi leczono w innych krajach europejskich. Dzisiaj kwestie dostępności

NAJWIĘKSZA POTRZEBA?

Największą potrzebą w tym okresie (otrzymanie diagnozy), a czego bardzo mi brakowało, było otrzymanie wsparcia psychologicznego

NAJWIĘKSZA POTRZEBA?

Uważam, że to w gabinecie lekarskim, gdy potwierdzona zostaje diagnoza, lekarz powinien wręczyć pacjentowi kontakt do instytucji w których może uzyskać pomoc. Faktyczną, dostępną online lub stacjonarnie – nie za rok

NAJWIĘKSZA POTRZEBA?

Główny problem: infekcje, gardło, biegunki i zaparcia na przemian. Ból mięśni

NAJWIĘKSZA POTRZEBA?

Problem z orzecznictwem – ZUS i orzeczenie o niepełnosprawności

najnowszych terapii nie są kluczowe. Pacjenci wskazują na inne problemy z którymi często muszą radzić sobie sami, takie jak przede wszystkim wsparcie psychologiczne, czasami finansowe czy trudności w poruszaniu się w zawiłym systemie orzecznictwa o stanie zdrowia.

5.3. CO NAS CZEKA W PRZYSZŁOŚCI?

Przede wszystkim musimy zmierzyć się z wyzwaniem, jakim będzie **wzrost liczby pacjentów chorujących na choroby hematologiczne**. Dane epidemiologiczne wskazują również, że na nowotwory hematologiczne zaczynają chorować coraz młodsze osoby. Dzisiaj nie ma znaczenia, ile mamy lat – zachorować może każdy, nieoczekiwanie, we właściwie dowolnym momencie swojego życia.

Jako organizacje edukujemy pacjentów i ich bliskich, współpracując w tym obszarze z ekspertami, którzy nas wspierają. Mamy nadzieję, że ten wspólny głos będzie także słyszalny także przez decydentów – kto, jeśli nie pacjent, wie najlepiej, co jest potrzebne drugiemu pacjentowi.

Pamiętam, jak wiele było pytań i niepewności kilka lat temu, kiedy pierwsi pacjenci decydowali się na leczenie ograniczone w czasie. Dlatego już w 2024 roku powstał projekt „PBL bez tajemnic. Wszystko, co pacjent powinien wiedzieć o swojej chorobie!”. Materiały edukacyjne w formie webinarów nadal są aktualne i nadal dostępne na stronie <https://perhumanus.pl/pbl/>.

Niniejszy raport poświęcony terapiom ograniczonym w czasie będzie stanowić kolejne, rzetelne źródło wiedzy o chorobie. Dziękuję, że głos polskiego pacjenta jest słyszalny. Dziękuję za możliwość współpracy z ekspertami z dziedziny hematologii.



PIŚMIENNICTWO

ROZDZIAŁ 1.

1. Polski Rejestr Onko-Hematologiczny, Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory hematologiczne w Polsce w 2023 roku. Biuletyn Polskiego Rejestru Onko-Hematologicznego. Warszawa: Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy; 2026
2. Janiszewska A, Urbańska-Banik S, Gad B, Plisko R. The cost analysis of treatment for patients with newly diagnosed CLL using therapies funded under the drug program B.79 "Treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia (ICD 10: C.91.1)". Journal of Health Policy & Outcomes Research. 2025;1. doi: 10.7365/JHPOR.2025.1.7
3. <https://statystyki.nfz.gov.pl>

ROZDZIAŁ 2.

1. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Salles G, Wierda WG, Izumi R, Munugalavada V, Patel P, Wang MH, Wong S, Byrd JC. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291
2. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Zhou K, Simkovic M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Ferrajoli A, Ganly PS, Weinkove R, Grosicki S, Mital A, Robak T, Osterborg A, Yimer HA, Salmi T, Wang MD, Fu L, Li J, Wu K, Cohen A, Shadman M. Zanubrutinib or ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023 Jan 26;388(4):319-332
3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018; 378(12): 1107-1120
4. Kater A, Kipps T, Eichhorst B, et al. Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab

(VenR) Therapy (Tx). Blood. 2020; 136(Supplement 1): 19-21

5. Kater A, Harrup R, Kipps T, et al. S201: Final 7-year follow up and retreatment substudy analysis of MURANO: Venetoclax-Rituximab (VenR)-treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). HemaSphere. 2023; 7(S3)
6. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019; 380(23): 2225-2236
7. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, et al. Clonal Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Therapy: Novel Insights from the Randomized, Phase 3 CLL14 Trial. Blood. 2020; 136(Supplement 1): 22-23
8. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, Robrecht S, Gregor M, Juliusson G, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, da Cunha-Bang C, Schneider C, Poulsen CB, Illmer T, Schöttker B, Nösslinger T, Janssens A, Christiansen I, Baumann M, Frederiksen H, van der Klift M, Jäger U, Leys MBL, Hoogendoorn M, Lotfi K, Hebart H, Gaska T, Koene H, Enggaard L, Goede J, Regelink JC, Widmer A, Simon F, De Silva N, Fink AM, Bahlo J, Fischer K, Wendtner CM, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Levin MD, van Oers M, Geisler C, Stilgenbauer S, Hallek M; GCLLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023 May 11;388(19):1739-1754
9. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, von Tresckow J, Zhang C, Gregor M, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, Juliusson G, Janssens A, Levin MD, da Cunha-Bang C, Schneider C, Goldschmidt N, Vandenbergh E, Rossi D, Benz R, Nösslinger T, Heintel D, Poulsen CB, Christiansen I, Frederiksen H, Enggaard L, Posthuma EFM, Issa DE, Visser HPJ, Bellido M, Kutsch N, Dürig J, Stehle A, Vöhringer M, Böttcher S, Schulte C, Simon F, Fink AM, Fischer K, Holmes EE, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Stilgenbauer S, Hallek M, Niemann CU, Eichhorst B. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2024 Jun;25(6):744-759
10. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, Barr PM, Tedeschi A, Trentin L, Bannerji R, Jackson S, Kuss BJ, Moreno C, Szafer-Glusman E, Russell K, Zhou C, Ninomoto J, Dean JP, Wierda WG, Ghia P.

Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022 Jun 2;139(22):3278-3289

11. Ghia P, et al. Final analysis of fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 CAPTIVATE study. Presented at: European Hematology Association (EHA) Congress; June 12-15, 2025; Madrid, Spain. Abstract S156
12. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid*. 2022; 1(7): EVIDoa2200006
13. Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin MD, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi K, Qi Q, Sinet P, Parisi L, Srinivasan S, Schuier N, Baeten K, Howes A, Caces DB, Kater AP. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Dec;24(12):1423-1433
14. Moreno C, Munir T, Owen C, et al. First-line fixed-duration ibrutinib plus venetoclax (Ibr+Ven) versus chlorambucil plus obinutuzumab (chlorambucil + obinutuzumab): 55-month follow-up from the GLOW Study. Presented at the 65th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition, December 9-12, 2023; San Diego, CA: Abstract 634
15. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, Tedeschi A, Owen C, Skarbnik A, Lysak D, Eom KS, Šimkovič M, Pavlovsky MA, Kater AP, Eichhorst B, Miller K, Munugalavadla V, Yu T, de Borja M, Ghia P; AMPLIFY investigators; AMPLIFY Investigators. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2025 Feb 20;392(8):748-762
16. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C, Simon F, Bosch F, Feyzi E, Ghia P, Gregor M, Kater AP, Lindström V, Mattsson P, Niemann CU, Staber PB, Tadmor T, Thornton P, Wendtner CM, Janssens A, Noesslinger T, Bohn JP, da Cunha-Bang C, Poulsen CB, Ranti J, Illmer T, Schoettker B, Böttcher S, Gaska T, Vandenbergh E, Clifford R, Benjamini O, Frustaci AM, Scarfò L, Sportoletti P, Schreurs J, Levin MD, van der Straaten H, van der Klift M, Tran H, de la Serna J, Loscertales J, Lindblad O, Bergendahl Sandstedt A, Goede J, Baumann M, Fink AM, Fischer K, Ritgen M, Kreuzer KA, Schneider C, Tausch E, Stilgenbauer S, Robrecht S, Eichhorst B, Hallek M; CLL17 Trial Investigators. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2026 Mar 12;394(11):1084-1096. doi: 10.1056/NEJMoa2515458. Eichhorst, B., Ghia, P., Bosch, F., Clifford, R.,

Gregor, M., Guieze, R., Kater, A.P., Niemann, C.U., Pospisilova, S., Robak, T., Schuh, A., Stamatopoulos, K., Tadmor, T. and York, N. (2026), EHA Guidelines on management of chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *HemaSphere*, 10: e70403. <https://doi.org/10.1002/hem3.70403>

ROZDZIAŁ 3.

1. Allan JN. Have Fixed-Duration (FD) Regimens Delivered on Their Promise in Chronic Lymphocytic Leukemia and What Is the Future of FD Regimens? A Narrative Review. *Advances in Therapy*. 2026
2. Hus I., Giannopoulos K., Jamrozak K., et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group- CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2025. *Acta Haematol Pol*. 2025; 56(3): 143-172.DOI: 10.5603/ahp.106584
3. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax-Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Results of the Randomized Phase 3 CLL14 Study.*Blood*. 2024
4. Fakhri B, Emechebe N, Manzoor BS, et al. Real-World Health Care Resource Use and Costs Among Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Venetoclax-Based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Based Regimens in the Second-Line Setting. *JCO Oncology Practice*. 2024
5. Chatterjee A, Shapouri S, Manzoor BS, et al. Cost-Effectiveness of a 12-Month Fixed-Duration Venetoclax Treatment in Combination With Obinutuzumab in First-Line, Unfit Chronic Lymphocytic Leukemia in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2021
6. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019; 380(23): 2225-2236
7. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, et al. Clonal Dynamics after Venetoclax- Obinutuzumab Therapy: Novel Insights from the Randomized, Phase 3 CLL14 Trial. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1): 22-23
8. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. GCLLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the
9. SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 May 11;388(19):1739-1754
10. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, von Tresckow J, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic

- lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2024 Jun;25(6):744-759
11. Ghia P, et al. Final analysis of fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 CAPTIVATE study. Presented at: European Hematology Association (EHA) Congress; June 12-15, 2025; Madrid, Spain. Abstract S156
 12. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid.* 2022; 1(7): EVIDoa2200006
 13. Moreno C, Munir T, Owen C, et al. First-line fixed-duration ibrutinib plus venetoclax (Ibr+Ven) versus chlorambucil plus obinutuzumab (chlorambucil + obinutuzumab): 55-month follow-up from the GLOW Study. Presented at the 65th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition, December 9-12, 2023; San Diego, CA: Abstract 634
 14. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. AMPLIFY investigators; AMPLIFY Investigators. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2025 Feb 20;392(8):748-762
 15. Eichhorst B, Ghia P, Niemann C. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia *Annals of Oncology*, 2024; 35, 762-768
 16. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023 Jul 6;389(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa2300696. PMID: 37407001
 2. Janiszewska A, Urbańska-Banik S, Gad B, Plisko R. The cost analysis of treatment for patients with newly diagnosed CLL using therapies funded under the drug program B.79. *J Health Policy Outcomes Res.* 2025;1/2025. DOI:10.7365/JHPOR.2025.1.7.
 3. Huntington SF, Manzoor BS, Jawaid D i wsp. Real-world comparison of health care costs of venetoclax-obinutuzumab vs Bruton's tyrosine kinase inhibitor use among US Medicare beneficiaries with CLL in the frontline setting. *J Manag Care Spec Pharm.* 2024;30(10):1106–1116.
 4. Lachaine J, Guinan K, Aw A i wsp. Impact of Fixed-Duration Oral Targeted Therapies on the Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. *Curr Oncol.* 2023;30:4483–4498.
 5. Jeskó J, Hegyi R, Nagy B. Evaluating the cost benefit of fixed-duration targeted therapy in first line (1st L) in CLL: A Real-World Analysis Using Hungarian Claims Data. *ISPOR Europe 2024 (Poster EE430).*
 6. Hus I, Giannopoulos K, Jamrozak K i wsp. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2025. *Acta Haematol Pol.* 2025;56(3):143–172.
 7. Molica S, Allsup D. Fixed-duration therapy comes of age in CLL: long-term results of MURANO and CLL14 trials. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2024;24(3-4):101–106.
 8. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU i wsp. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol.* 2024;35(9):762–768.
 9. Awan F, Zawadzki N, Teschemaker A i wsp. Budget impact of fixed duration acalabrutinib in combination with venetoclax in previously untreated CLL patients in the United States. *Blood.* 2025;146(Supplement 1):2627.
 10. Zdrowe Dane / NFZ. Program lekowy B79 – dane rozliczeniowe za rok 2025. [dostęp: kwiecień 2026].

ROZDZIAŁ 4.

1. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C i wsp. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2026;394:1084–1096.

© Wydawcą raportu jest
Modern Healthcare Institute sp. z o.o.

Wszelkie prawa zastrzeżone

Wydawca oraz autorzy nie ponoszą
odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne
decyzje, które zostaną podjęte na podstawie
niniejszego opracowania.

Niniejszy raport jest objęty
prawami autorskimi.

Zabronione jest powielanie i kopiowanie
oraz wykorzystywanie w takiej formie części
lub całości raportu, w tym wykresów i tabel,
na jakimkolwiek polu eksploatacji
bez pisemnej zgody wydawcy.

Cytowanie fragmentów lub danych zawartych
w raporcie powinno zawierać adnotację
o źródle.

Treści zawarte w niniejszym raporcie nie
mają na celu promowania produktów
leczniczych. Zostały zawarte jedynie w celach
informacyjno-edukacyjnych.

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

Modern Healthcare Institute sp. z o.o.
ul. Zabłocińska 6 lok. 46, 01-697 Warszawa

REGON: 368041956 NIP: 5223098085
KRS: 0000690383

Prezes zarządu: Krzysztof Jakubiak

kjakubiak@mzdrowie.pl
www.mzdrowie.pl

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE