



# Medyczna Racja Stanu

Honorowy Patronat Ks. Kardynała Kazimierza Nycza

## III Spotkanie Rady Ekspertów ds. Onkologii

Wirtualna debata ekspercko-systemowa  
10 sierpnia 2021 r., godz. 11.00 - 14.30

### Informacja prasowa

**Chorzy na nowotwory złośliwe powinni mieć zagwarantowany dostęp do profilaktyki, diagnostyki, terapii, rehabilitacji oraz opieki paliatywnej**

#### Nowotwory w Unii Europejskiej i w Polsce

Co 9 sekund diagnozuje się nowy przypadek zachorowania na raka w Unii Europejskiej (UE). Rak jest drugą, po chorobach układu krążenia, najczęstszą przyczyną zgonów w państwach wspólnoty europejskiej. W 2013 r. nowotwory były powodem 26 proc. wszystkich zgonów. W 2013 r. we wszystkich państwach członkowskich, z tego powodu, zmarło ponad 1,3 mln osób. Zachorowalność na raka stanowi ogromne obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej i społecznej, obciąża budżety rządowe, negatywnie wpływa na wydajność oraz wzrost gospodarki, w tym na zdrowie pracowników w UE. Jeśli nie podejmiemy działań, do 2035 roku, liczba przypadków zachorowań może się podwoić i choroby nowotworowe staną się główną przyczyną śmierci w Unii Europejskiej. Można jednak uniknąć 40 proc. wszystkich przypadków zachorowań, jeżeli zostaną wdrożone zalecenia, mające na celu zmniejszenie ryzyka, przedstawione w Europejskim Kodeksie Walki z Rakiem. Rak to także jedna z wielu chorób niezakaźnych, które mają wspólne czynniki ryzyka, a to oznacza, że skuteczne jej zapobieganie i kontrolowanie przyniosłoby korzyści większości obywateli. Zachorowania na nowotwory mają nie tylko wpływ na zdrowie poszczególnych osób, lecz także na krajowe systemy opieki zdrowotnej i systemy socjalne, budżety państw oraz wydajność i wzrost gospodarczy, w tym także zdrowie pracowników.

Dane wskazują, że pilnie trzeba podnieść efektywność systemów opieki zdrowotnej i poprawić ich zdolności dostosowawcze oraz zwiększyć dostępność świadczeń. W szczególności ważne jest wspieranie państw członkowskich, które najbardziej potrzebują prowadzenia polityki opartej na zgromadzonych danych, tak by wszyscy obywatele UE mieli dostęp do skutecznej profilaktyki i opieki onkologicznej.<sup>1</sup>

Onkologia jest jednym z głównych priorytetów Komisji Europejskiej w dziedzinie zdrowia. 4 lutego 2020 r. Komisja Europejska rozpoczęła konsultacje publiczne w sprawie tego planu, na konferencji pod hasłem „Europejski Plan Walki z Rakiem – Mierzymy Wyżej” (Europe’s Beating Cancer Plan let’s Strive For More).<sup>2</sup> Europejski Cancer Plan proponuje działania na każdym kluczowym etapie choroby nowotworowej:

- **profilaktyka:** zapobieganie nowotworom jest najprostszym i najsukuteczniejszym sposobem zmniejszenia zachorowalności na raka w UE. Środki zapobiegawcze mogą obejmować lepszy dostęp do zdrowej diety i szczepień; środki ograniczające czynniki ryzyka środowiskowego, takie jak zanieczyszczenie i narażenie na działanie substancji chemicznych; badania i zwiększanie świadomości;
- **wczesne wykrywanie i diagnoza:** środki zwiększające szanse na lepsze wyniki zdrowotne, za sprawą wczesnej diagnostyki mogą obejmować poszerzenie zakresu populacji docelowej, objętej badaniami przesiewowymi w kierunku raka; większe wykorzystanie rozwiązań cyfrowych i wsparcie techniczne na rzecz państw członkowskich;
- **leczenie i opieka:** środki mające na celu poprawę opieki nad chorymi na raka i wyniki leczenia chorób nowotworowych mogą być przeznaczone na lepszy dostęp do wysokiej jakości leczenia i korzystanie z nowych terapii; zapewnienie dostępności i przystępności cenowej podstawowych leków; innowacje i badania naukowe;
- **jakość życia:** środki zapewniające możliwie najlepszą jakość życia pacjentom chorym na raka, osobom, które wygrały walkę z rakiem oraz opiekunom mogą obejmować środki mające na celu poprawę sytuacji zawodowej; zapobieganie dyskryminacji; zapewnienie opieki paliatywnej i wymianę najlepszych praktyk<sup>3</sup>.

Na choroby nowotworowe każdego roku zapada ponad 160 tysięcy Polaków, a ok. 100 tysięcy umiera z ich powodu. W Polsce żyje około 1 miliona osób, u których zdiagnozowano lub wyleczono nowotwór, a prognozy wskazują, że w ciągu najbliższych 5 lat liczba pacjentów onkologicznych może wzrosnąć o 15%, zaś w perspektywie 10 lat o 28%. Narodowa Strategia Onkologiczna (NSO) to program wieloletni na lata 2020-2030 wprowadzający kompleksowe zmiany w polskiej onkologii. Celem nadrzędnym NSO jest wzrost odsetka osób przeżywiających 5 lat od zakończenia

---

<sup>1</sup> [https://ec.europa.eu/health/non\\_communicable\\_diseases/cancer\\_pl](https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/cancer_pl)

<sup>2</sup> [https://ec.europa.eu/health/non\\_communicable\\_diseases/events/ev\\_20200204\\_en](https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/events/ev_20200204_en)

<sup>3</sup> [https://ec.europa.eu/poland/news/200204\\_cancer\\_pl](https://ec.europa.eu/poland/news/200204_cancer_pl)

terapii onkologicznej, a także zwiększenie wykrywalności nowotworów we wczesnych stadiach oraz poprawa jakości życia w trakcie i po ukończonym leczeniu.<sup>4</sup>

### **Wpływ pandemii COVID-19 na system opieki onkologicznej w Polsce**

Z danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wynika, że aż 55 państw zgłosiło problem z funkcjonowaniem opieki onkologicznej podczas pandemii. Ucierpiały przede wszystkim badania przesiewowe, determinujące wczesne wykrywanie choroby nowotworowej, ale też diagnostyka i leczenie. Jeśli chodzi o badania przesiewowe, do ich całkowitego zawieszenia doszło w 41 proc. krajów. Najbardziej było to widoczne w okresie kwiecień-maj 2020 r.<sup>5</sup> Wg. opublikowanego w lipcu 2021 r. raportu „Wpływ pandemii COVID-19 na system opieki onkologicznej” polscy pacjenci onkologiczni nie są istotnie zagrożeni zachorowaniem na COVID-19, co świadczy o właściwym zabezpieczeniu oddziałów w szpitalach onkologicznych. Raport został przygotowany przez Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie na zlecenie Ministerstwa Zdrowia. To pierwsze tak kompleksowe opracowanie wpływu pandemii COVID-19 na opiekę onkologiczną w Polsce. Raport zawiera również oddzielną część poświęconą szczegółowej analizie na temat zachorowań w czasie pandemii i sytuacji w konkretnych typach chorób: czerniaka, raka płuc, jelita grubego i piersi. W dalszej części autorzy analizują również wpływ COVID-19 na badania przesiewową i diagnostykę i opiekę onkologiczną, a także przedstawiają obserwacje z pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej w województwie dolnośląskim.

Onkolodzy apelują, aby nie unikać wizyt w placówkach w celu przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki, bądź leczenia w szpitalach onkologicznych w obawie przed zakażeniem wirusem SARS-Co2. Jednocześnie trzeba zminimalizować strach pacjentów przed wizytą w ośrodku onkologicznym. Warto podkreślić, że placówki onkologiczne bardzo sprawnie zaszczepiły większość personelu medycznego. Również przyspieszenie szczepień pacjentów z nowotworem, a także inne procedury, takie jak np. wymóg testowania pacjentów przed przyjęciem do szpitala czy ograniczenie odwiedzin gwarantują niemal 100 proc. bezpieczeństwo chorych leczących się, bądź diagnozowanych w placówkach onkologicznych. W okresie pandemii zanotowano podobny przyrost zgonów pacjentów chorych onkologicznie, jak w całej populacji. Według analiz wykonanych w ramach raportu na podstawie danych pochodzących z różnych źródeł (między innymi baz danych NFZ), pomimo pandemii pacjenci – jeżeli już trafili do placówki onkologicznej z podejrzeniem nowotworu – byli szybko diagnozowani i mieli terminowo wdrażane leczenie. Z danych widać, że problem pojawiał się na wcześniejszym etapie choroby pacjenta. Nastąpił duży spadek liczby wystawianych przez lekarzy POZ kart szybkiej diagnostyki onkologicznej DILO - w zależności od typu nowotworu – sięgający 10-20 proc. O około 20 proc. zmniejszyła się liczba rozpoznań nowotworów złośliwych w Polsce, podobnie jak w krajach Europy Zachodniej. W miesiącach kwiecień-maj 2020 roku nastąpiło załamanie liczby przeprowadzonych badań

---

<sup>4</sup> Narodowa Strategia Onkologiczna. Ministerstwo Zdrowia Dostępne: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna-nso>

<sup>5</sup> Onkologia w pandemii w Polsce i na świecie. Jak wyglądamy na tle innych państw? Iwona Bączek. Rynek Zdrowia. 31 lipca 2021 <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Onkologia-w-pandemii-w-Polsce-i-na-swiecie-Jak-wygladamy-na-tle-innych-panstw.223633.1013.html>

profilaktycznych. Autorzy wskazują, jako przyczyny między innymi: strach pacjentów przed wizytami w szpitalach, ograniczenia w funkcjonowaniu w tym okresie POZ-tów i AOS. Po okresie pierwszego szoku związanego z epidemią, onkologia w okresie letnim 2020 roku nadganiała zaległości z okresu wiosennego lockdownu. Z uwagi na liczne przekształcenia szpitali w placówki „Covidowe” nastąpił spadek o ok. 10-15 proc. w obszarze procedur chirurgii onkologicznej. W zależności od konkretnego rozpoznania spadek w liczbie nowych rozpoznań nowotworów (mierzony liczbą pierwszorazowych kontaktów i pierwszorazowych hospitalizacji) był rzędu 10 – 20 proc. Ta stosunkowo dobra sytuacja w opiece onkologicznej została jednak okupiona przez placówki onkologiczne istotnym zwiększeniem kosztów, m.in środków ochrony osobistej i testami w kierunku SARS-CoV-2, które mogą zacząć borykać się z problemami finansowymi. Według opracowania naukowców i ekspertów z NIO-PIB wczesne dane z 2021 r. świadczą o zwiększeniu liczby rozpoznawanych nowotworów do poziomu z końca 2019 r., a liczba wydawanych kart DiLO również zwiększyła się mniej więcej do poziomu z końca 2019 r. Zatem według wstępnych prognoz z danych ogólnopolskich nie ma obaw co do nagłej fali przybywających chorych na nowotwory w najbliższych latach. Ocenia się jednak, że część pacjentów ma bardziej zaawansowane stadia nowotworów. To o co apelują onkolodzy, również w tym raporcie, to większe uświadamianie społeczeństwa poprzez różne akcje i kampanie informacyjno-edukacyjne, aby potencjalni pacjenci nie zostawali w domu i zgłaszali się w celu badań profilaktycznych oraz diagnostyki. Równie niezwykle istotną kwestią jest poprawa w dostępności rehabilitacji oraz łatwość w dostępie do informacji dla pacjentów na temat dostępnych, czynnych ośrodków onkologicznych, gdzie i jakie badania warto przeprowadzić oraz jak pacjent ma się do nich dostać, jakie dokumenty są potrzebne.<sup>6</sup> Pamiętając o tym, jakie znaczenie ma dla pacjenta onkologicznego dostęp do diagnostyki i metod leczenia zalecanych przez standardy kliniczne polskich towarzystw naukowych, należy podkreślić znaczącą poprawę w dostępie do nowoczesnych terapii w latach 2018-2021. Jednocześnie nie może umknąć naszej uwadze fakt, że polscy chorzy onkologiczni czekają nadal na dostęp refundacyjny do nowych, mogących decydować o ich życiu terapii. Przedstawiono to poniżej, w części poświęconej poszczególnym nowotworom.

## Spis treści

Guzy lite .....	5
Rak płuca .....	5
Rak nerki.....	6
Tiwozanib w I linii leczenia raka nerki.....	8
Rak wątrobowokomórkowy.....	9
Kabozantynib w terapii raka wątrobowokomórkowego.....	10
Terapia wirusowego zapalenia wątroby typu C.....	11
Rak urotelialny .....	12

<sup>6</sup> Wpływ pandemii COVID-19 na system opieki onkologicznej. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Lipiec 2021 <https://www.pib-nio.pl/wazne-wnioski-z-raportu-wplyw-pandemii-covid-19-na-system-opieki-onkologicznej/>

Awelumab w leczeniu raka urotelialnego.....	12
Nowotwory BRCA-zależne .....	14
Rak jajnika .....	14
Inhibitory PARP w terapii raka jajnika.....	15
Rak gruczołu krokowego .....	16
Diphereline w terapii raka gruczołu krokowego, kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu .....	17
Apalutamid w terapii raka gruczołu krokowego (opornego na kastrację bez przerzutów, z wysokim ryzykiem ich wystąpienia) .....	17
Enzalutamid w terapii raka gruczołu krokowego.....	18
Onkohematologia.....	20
Szpiczak plazmocytowy .....	20
Daratumumab w formie podskórnej w terapii szpiczaka plazmocyтового .....	20
Przewlekła białaczka limfocytowa .....	21
Jednoroczna terapia wenetoklaksem z obinutuzumabem w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.....	21
Chłoniaki.....	23
Ibrutynib w terapii chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).....	23
Terapia CAR-T skierowana na leczenie m.in. pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL).....	23
Ostra białaczka szpikowa (AML).....	26
Leczenie gilterytynibem chorych na ostrą białaczką szpikową z mutacją FLT3 .....	28
Zakażenia cytomegalowirusem (CMV).....	29
Letermovir w profilaktyce zakażeń cytomegalowirusem (CMV) .....	29
Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV).....	30

## Guzy lite

### Rak płuca

Jak wskazują statystyki, 40% pacjentów z rakiem płuca to osoby w wieku produkcyjnym (poniżej 65. roku życia). Co roku z powodu raka płuca umiera ok. 23 tys. chorych, co stanowi ok. 24% wszystkich zgonów w następstwie nowotworów. Rak płuca w Polsce to jedno z najważniejszych wyzwań zdrowia publicznego, nie tylko w czasie pandemii. Chorzy z nowotworem płuca są zbyt późno diagnozowani, co drugi chory rozpoznany jest już w stadium zaawansowanym. Pacjenci z podejrzeniem raka płuca czekają średnio 10 tygodni na potwierdzenie rozpoznania (zakres 5-23

tygodni).<sup>7</sup> Wg danych NFZ za 2018 rok aż 40% pacjentów z rakiem płuca nie otrzymało karty DIL0, a tylko około 5% chorych otrzymało kartę DiLO na poziomie POZ, czyli na pierwszym etapie ścieżki pacjenta. Zdecydowana większość kart jest wypisywana dopiero na poziomie szpitala.<sup>8</sup> W przypadku tych chorych – czas zdaje się mieć szczególne znaczenie, bo dynamika choroby jest wyjątkowa. Wpływ na wyniki leczenia ma też niewątpliwie dostęp do innowacyjnych terapii. Sytuacja w refundacji leków w raku płuca poprawiła się w ostatnich latach diametralnie, ale pomimo wprowadzenia do refundacji np. immunoterapii, nadal znaczna część pacjentów nie może skorzystać z tej opcji. Wynika to z niepełnego finansowania biomarkerów – np. czynnika predykcyjnego PD-L1 (pełne finansowanie jest jedynie w przypadku pacjentów włączonych ostatecznie do leczenia i tylko dla ośrodków, które jednocześnie podają lek w ramach programów). Zgodnie z alarmującymi relacjami organizacji pacjenckich zdarza się, że w mniejszych ośrodkach, wobec braku standardów postępowania diagnostyczno – terapeutycznego, pacjenci włączani są na chemioterapię bez oznaczenia czynników predykcyjnych bądź odsyłani do innego ośrodka bez pełnej diagnostyki, co znacząco wydłuża czas do decyzji o wyborze leczenia, a nierzadko pacjenta z niej wyklucza ze względu na progres choroby.

## Rak nerki

Rak nerki występuje stosunkowo rzadko - stanowi 3–4% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2018 r. na raka nerki zachorowało ok. 5,2 tys. osób – w tym 3 157 mężczyzn i 2 072 kobiet.<sup>9</sup> Odpowiada to ok. 3,8% zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 2,5% u kobiet. Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia. Na raka nerki umiera ok. 2,5 tys. osób rocznie – w tym 1 602 mężczyzn i 977 kobiet. Odpowiada to ok. 2,9% zgonów na nowotwory u mężczyzn i 2% u kobiet. Odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych z rakiem nerkowokomórkowym wynosi w Polsce 53,8% (badanie EURO CARE-4).<sup>10</sup> Podstawowymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka nerki są: palenie tytoniu, otyłość – zwłaszcza u kobiet, nadciśnienie tętnicze, kontakt z niektórymi substancjami chemicznymi, np. azbest i kadm, przypadki raka nerki w rodzinie oraz zaburzenia genetyczne – najczęstszym wśród nich jest tzw. zespół von Hippel-Lindau. Rak nerki najczęściej rozwija się bezobjawowo. Opisywane w przeszłości jego „klasyczne” objawy tj. krwiomocz, ból oraz guz wyczuwalny przez powłoki jamy brzusznej obecnie stwierdzane są u mniej niż 10% chorych, u których jest rozpoznawany. U większości chorych do wykrycia tego nowotworu dochodzi przypadkowo, najczęściej podczas badania ultrasonograficznego (USG) wykonywanego z innego powodu. Uważa się, że łatwy dostęp do badań USG miał zasadniczy wpływ na zwiększenie liczby rozpoznań raka nerki. Jednocześnie sprawił, że rozpoznawane obecnie guzy nerek są nieduże i zwykle ograniczone do tego narządu. Dlatego, aby wykryć ten nowotwór

<sup>7</sup> Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca.

<https://innowo.org/userfiles/Raport%20P%C5%81UCA%20v5.pdf>

<sup>8</sup> <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/liczba-wydanych-kart-dilo-w-okresie-od-1-stycznia-2018-do-30-sierpnia-2020>

<sup>9</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-nerki/>

<sup>10</sup> Wirtualny Dzień Raka Nerki, materiał prasowy Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych <https://glospacjenta.pl/wydarzenia/365,wirtualny-dzien-raka-nerki>



na wczesnym etapie, kiedy jest on w dużym stopniu wyleczalny, zaleca się wykonanie raz w roku USG jamy brzusznej.

Leczenie chirurgiczne raka nerki: Jeśli u pacjenta nie zaobserwowano przerzutów, wskazane jest leczenie chirurgiczne, które jest jedynym, mogącym zapewnić wyleczenie chorego. Obecnie podstawowymi metodami leczenia operacyjnego są wycięcie całej nerki czyli nefrektomia radykalna oraz wycięcie jedynie guza nerki z pozostawieniem jej zdrowego miąższu czyli NSS (*nephron sparing surgery*). Jest to chirurgia oszczędzająca nefrony – chroniąca funkcję nerki. Usunięcie całej nerki jest wykonywane nadal w sytuacji, gdy nawet niewielki guz położony jest niekorzystnie (np. w sąsiedztwie dużych naczyń), w przypadku dużych guzów nerek i tych, którym towarzyszą przerzuty raka do nadnerczy. Jeśli leczenie guza nerki musi skutkować jej usunięciem, należy dążyć do tego, aby taka operacja była wykonana endoskopowo. W ostatnim czasie do chirurgii raka nerki wkroczyła robotyka. Wg badań przy zastosowaniu Robota da Vinci, osiąga się jak najlepszy efekt w zaoszczędzeniu zdrowej tkanki nerki otaczającej zmianę nowotworową, czyli tzw. miąższ nerkowy. Inne metody leczenia guzów nerek to: Krioablacja - zniszczenie fragmentu tkanki za pomocą gazów poprzez kilkukrotne zamrażanie (argon) i rozmrażanie (hel); Ablacja mikrofalowa (MWA - *Micro-wave ablation*) - zniszczenie fragmentu tkanki przy pomocy mikrofal o częstotliwości 900-2450 MHz; Ablacja falami o częstotliwości radiowej (RFA - *Radiofrequency ablation*) - powoduje zniszczenie tkanki poprzez działanie prądem o częstotliwości 375-500 kHz. Temperatura otrzymana w tym procesie waha się od 50 do 120°C; Ablacja zogniskowaną wiązką ultradźwięków (HIFU - *High-intensity focused ultrasound*) - zniszczenie tkanek za pomocą zogniskowanej wiązki ultradźwięków o częstotliwości powyżej 4 MHz.

Leczenie chorych na raka nerki z przerzutami: Przerzuty odległe dotyczą około 25% ogółu pacjentów z rakiem nerki w stopniu zaawansowanym. Jeszcze do niedawna nie było zbyt wielu możliwości leczenia tych chorych, a średni czas ich przeżycia nie przekraczał roku. Przełom nastąpił wraz z pojawieniem się leków ukierunkowanych molekularnie, czyli tzw. terapii celowanych, które hamują wzrost komórek nowotworowych i zapobiegają tworzeniu się naczyń krwionośnych dostarczających nowotworowi substancje odżywcze. Obecnie standardem leczenia w raku nerki są terapie celowane lub immunoterapia, czyli forma leczenia, która w walce z nowotworem wspiera układ immunologiczny pacjenta. Kierunkowskazem działań w leczeniu raka nerkowokomórkowego są międzynarodowe wytyczne EAU, NCCN i ESMO, których odzwierciedlenie odnajdujemy w ostatnio opublikowanej aktualizacji „Zaleceń postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w leczeniu raka nerkowokomórkowego” autorstwa ekspertów z Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego.<sup>11</sup> Obecnie obowiązujący program lekowy niestety nie odzwierciedla aktualnych wytycznych klinicznych. W programie lekowym NFZ „B.10. Leczenie raka nerki” ostatnie zmiany wprowadzono ponad 3 lata temu – w maju 2018 roku i dotyczyły one wyłącznie stosowania dwóch leków w II linii leczenia: niwolumabu i kabozantynibu. Obecnie jest finansowanych w ramach programu lekowego 8 leków:

---

<sup>11</sup> Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja. Piotr J. Wysocki, Piotr Chłosta, Robert Chrzan, Anna Czech, Katarzyna Gronostaj, Kamil Konopka, Maciej Krzakowski, Jakub Kucharz, Krzysztof Małecki, Mikołaj Przydacz, Piotr Tomczak, Paweł Wiechno, Jakub Żołnierek. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja*. Viamedica, 2021 [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/view/74943](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/74943)

aksyty nib, kabozantynib, ewerolimus, niwolumab, pazopanib, sorafenib, sunitynib, temsyrolimus. Skutkiem tego, poziom leczenia tego rodzaju nowotworu w Polsce znacznie odbiega od międzynarodowych standardów. Dlatego też środowisko klinicystów oraz pacjentów apeluje o pilną nowelizację programu lekowego w raku nerki. Program ten powinien być uaktualniony zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, przygotowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, ważne jest zwłaszcza uzupełnienie leków stosowanych w I linii leczenia oraz stworzenie III linii leczenia. Leki nowej generacji znacząco poprawiają rokowanie oraz jakość życia (działania niepożądane) chorych z rakiem nerki. Dlatego też istnieje zarówno potrzeba refundacji leków zawartych w standardach klinicznych, jak i zmian zapisów programu lekowego, tak aby chorzy mogli mieć zapewnione leczenie zgodnie z aktualnymi wytycznymi, podobnie jak pacjenci chorzy na czerniaka, raka piersi czy raka płuca.

### Tiwozanib w I linii leczenia raka nerki

Tiwozanib znajduje się w „Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym” PTOK i PTU z 2021 r. w 1 linii leczenia. W 2019 r. Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej – ESMO, umieściło tiwozanib w swoich zaleceniach dotyczących leczenia raka nerki. W aktualnych rekomendacjach ESMO leczenia przerzutowego raka nerki (mRCC) tiwozanib jest również zalecany jako opcja terapeutyczna w I linii leczenia, co potwierdza jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.<sup>12</sup> 25 marca 2020 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tiwozanib w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10: C.64)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.<sup>13</sup> Zarejestrowane wskazanie dla tiwozanibu to leczenie I rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny. Wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane w procesie refundacyjnym wskazanie dla tiwozanibu w I linii leczenia o korzystnym rokowaniu jest takie samo jak dla sunitynib i pazopanib finansowanych w ramach programu lekowego. W oparciu o wyniki dostępnych badań oryginalnych oraz metaanaliz sieciowych tiwozanib jest równie skuteczny jak inne inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI: *pazopanib*, *sunitynib*, *sorafenib*), ale charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa i tolerancją terapii. W porównaniu z innymi TKI jest bardziej selektywny w działaniu, a przez to rzadziej występują działania uboczne. Chorzy w trakcie przyjmowania tiwozanibu zachowują dobrą jakość życia, która jest drugim, obok skuteczności, najważniejszym celem leczenia. W metaanalizie sieciowej<sup>14</sup> tiwozanib okazał się być najbezpieczniejszym lekiem wśród TKI stosowanych w I linii leczenia mRCC (tiwozanib ma 92,6% prawdopodobieństwo bycia najmniej toksycznym lekiem, podczas gdy – sunitynib – 48,9%, pazopanib – 42,5%, sorafenib 38,4%, kabozantynib 23,7%). Przy wyborze leku należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta oraz

<sup>12</sup> Curigliano G, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Recent eUpdate on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer to the ESMO Clinical Practice Guidelines on Renal Cell Carcinoma, *Annals of Oncology* (2021)

<sup>13</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/006/REK/rp\\_25\\_2020\\_fotivda.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/006/REK/rp_25_2020_fotivda.pdf)

<sup>14</sup> Manz i wsp. 2019 Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis



perspektywę kolejnych linii leczenia. To właśnie na początku leczenia chory może uzyskać największą korzyść, która na dalszych etapach leczenia nie ma już takiego wymiaru. Warto również pamiętać, że leczenie w I linii w dużym stopniu determinuje postępowanie w drugiej i dalszych liniach leczenia. Dlatego pojawia się potrzeba stosowania leków nie tylko skutecznych, lecz także najbezpieczniejszych, a taką opcją może być tiwozanib. Korzystny profil bezpieczeństwa tiwozanibu rozumiany jako mniejszy odsetek działań niepożądanych i lepsza tolerancja leczenia przekłada się na poprawę jakości życia grupy chorych leczonych tiwozanibem i uproszczone zarządzanie leczeniem. Mniejszy odsetek chorych doświadcza przerw w leczeniu, redukcji dawki, czy dyskontynuacji leczenia wymaganych w celu złagodzenia skutków ubocznych. Tiwozanib stanowi zatem ważną alternatywną opcję terapeutyczną w leczeniu I linii terapii celowanej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, z uwagi na wysoką skuteczność kliniczną, korzystny profil bezpieczeństwa, mogący zmniejszyć uciążliwość terapii dla pacjentów. Różnice w programie lekowym wobec aktualnych standardów terapeutycznych dotyczą również innych kryteriów, takich jak konieczność wcześniejszej nefrektomii cytoredukcyjnej czy dominującego w tkance guza utkania raka jasnokomórkowego, co nie znajduje obecnie uzasadnienia w zaleceniach klinicznych. Zmiany wymaga również skala określająca rokowanie, a więc i wybór leczenia pacjenta – z nadal obowiązującej w programie skali MSKCC, na obecnie powszechnie stosowaną skalę IMDC.

## Rak wątrobowokomórkowy

W Polsce każdego roku raka wątroby diagnozuje się u 1,5 tys. osób, a z jego powodu umiera rocznie 2 tys. chorych. Ta dysproporcja wynika stąd, że nie ma w Polsce dobrego rejestru raka wątroby. Fakt, że istnieje dysproporcja pomiędzy zachorowalnością a zgonami, świadczy, że nadal wiele osób, które umierają jest niezdiagnozowanych. To jeden z najtrudniejszych w leczeniu nowotworów, oporny na chemioterapię.<sup>15</sup> Najczęściej występującym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby jest rak wątrobowokomórkowy, który może przebiegać początkowo bez niepokojących objawów, zwłaszcza u osób bez marskości wątroby. Wraz z rozwojem choroby wątroby oraz długo rozwijającym się guzem wątroby mogą pojawić się: ból pod prawym łukiem żebrowym, brak apetytu, nudności, wymioty, biegunka. Zawsze powinno niepokoić nasilenie się jakichkolwiek objawów oraz zmiany w częstotliwości ich występowania. Wraz z rozwojem choroby i pogarszaniem się czynności wątroby pojawiają się: utrata wagi ciała, gorączka lub stany podgorączkowe, bolesne skurcze mięśni, zażółcenie skóry i białkówki, powiększenie obwodu brzucha (związane z występowaniem płynu w jamie brzusznej), obrzęki nóg, a także symptomy związane z nasileniem niewydolności wątroby: zaburzenia świadomości, objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, wybroczyny na skórze. Wątroba może być powiększona, twarda, z wyczuwalnymi nierównościami.<sup>16</sup> Rak wątrobowokomórkowy rozwija się przede wszystkim w ok. 80%-90% u chorych z marskością wątroby, która jest związana z wirusowym zapaleniem wątroby typu B i/lub C (HBV i/lub HCV) oraz z toksycznym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby. Do innych czynników

---

<sup>15</sup> Głos Pacjenta Onkologicznego, Leczenie pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym – konieczne jest wprowadzenie II linii leczenia, 07.02.2020

<sup>16</sup> Pierwotne nowotwory wątroby, Onkologia. Podręcznik dla studentów medycyny. Pomoc dydaktyczna dla lekarzy specjalizujących się w onkologii. Daria Kwaśniewska. Wyd. Asteria Med. Wydawnictwo, Gdańsk 2019. Przedruk str. 185-189.

ryzyka należą: marskość wątroby, zwłaszcza na podłożu zapalenia wirusami HBV i HCV, regularne spożywanie alkoholu, długotrwałe przyjmowanie preparatów hormonalnych (antykontracepcja, anaboliki), gruczolaki, a na ich podłożu ekspozycja na produkty spożywcze zanieczyszczone aflatoksyną B1, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, wrodzone choroby metaboliczne, takie jak hemochromatoza, niedobór alfa-1-antytrypsyny, czy porfiria skórna, późna otyłość, cukrzyca, palenie papierosów oraz zakażenie wirusem niedoboru odporności.

Z uwagi na fakt, że rak wątrobowokomórkowy najczęściej rozwija się po wystąpieniu marskości wątroby, zaleca się, aby objąć nadzorem diagnostycznym pacjentów z tą chorobą, wykonując im co 6 miesięcy USG jamy brzusznej oraz oznaczając z krwi biomarker raka wątrobowokomórkowego – alfa-fetoproteinę (AFP). Badanie USG jamy brzusznej, pozwala ocenić m.in. wielkość i strukturę wątroby, uwidocznia zmiany patologiczne, np. guzy, a powinno być wykonywane u chorych z podejrzeniem raka wątroby i czynnikami ryzyka.<sup>17</sup> Wybór metody leczenia raka wątrobowokomórkowego zależy od zaawansowania klinicznego nowotworu, stanu ogólnego chorego, przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego oraz stanu czynnościowego wątroby. Należy pamiętać, że ten typ nowotworu w większości przypadków to dwie współistniejące choroby: rak wątrobowokomórkowy i marskość wątroby. Przy doborze optymalnej terapii powszechnie stosowaną klasyfikacją jest 5-stopniowa skala barcelońska (BCLC), uwzględniająca stopień wydolności wątroby, zaawansowania choroby nowotworowej, a także stan sprawności pacjenta. Leczenie operacyjne raka wątroby jest jedyną skuteczną metodą mogącą prowadzić do wyleczenia, ale niestety kwalifikuje się do niej zaledwie ok. 30 proc. pacjentów – tych z niewielkim guzem, bez przerzutów, wydolną wątrobą i w dobrym stanie ogólnym. Jeśli resekcja guza nie jest możliwa, ale zmian jest niewiele i spełniają pewne warunki tzw. kryteria mediolańskie, to chory może być kandydatem do przeszczepienia wątroby. Transplantacja wątroby jest jednoczesnym leczeniem dwóch chorób: marskości, która w końcowym etapie doprowadzi do niewydolności wątroby oraz nowotworu. Pamiętać należy, że transplantacja ma jednak wiele przeciwwskazań i czas oczekiwania jest długi ze względu na brak narządów do przeszczepień. W przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego i w przypadku, gdy choroba jest ograniczona do wątroby istnieją metody leczenia lokoregionalnego, które mają na celu niszczenie zmian nowotworowych. W raku wątrobowokomórkowym w zależności od sytuacji klinicznej stosuje się: termiczną ablację, czyli niszczenie guza za pomocą energii z fal o długości zbliżonej do fal radiowych, krioablację, chemoembolizację dotętniczą.

#### Kabozantynib w terapii raka wątrobowokomórkowego

W programie lekowym B.5. Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0) od kilkunastu lat dostępny jest dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym jeden lek celowany z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych - sorafenib. Dostępność do tej terapii jest jednak w Polsce ograniczona. Program lekowy przeznaczony do leczenia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym jest restrykcyjny i zawężający wskazania do stosowania tego leku w I linii dla chorych bez przerzutów poza wątrobą. Tym samym, program nie uwzględnia pacjentów

---

17 Materiały prasowe: <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-watroby-watrobowokomorkowy-przyczyny-diagnostyka-leczenie/>

z przerzutami do innych narządów, choć oni także mogą odnieść korzyści z leczenia.<sup>18</sup> Sytuację pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie odpowiadali na leczenie w I linii leczenia, zmieniła decyzja Ministra Zdrowia z maja 2021 r., który objął refundacją w ramach programu lekowego B.5. Leczenie raka wątrobowokomórkowego lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych nowej generacji - kabozantynib. Kabozantynib jest stosowany w leczeniu II linii i przedłuża życie chorym o kilkanaście miesięcy. Nowe perspektywy przed pacjentami z rakiem wątrobowokomórkowym otwiera pojawienie się immunoterapii. Jak podkreślają eksperci ogromną nadzieją jest też połączenie immunoterapii z leczeniem antyangiogennym. To co wydaje się jednak najważniejsze, to zwiększenie roli wczesnej diagnostyki oraz ścisłej współpracy zespołu interdyscyplinarnego (składającego się z lekarzy hepatologów, chirurgów, onkologów i innych specjalności) w terapii raka wątrobowokomórkowego.

### Terapia wirusowego zapalenia wątroby typu C

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą przewlekłą wywołaną przez HCV (hepatitis C virus). Do zakażenia dochodzi poprzez krew. Choroba, nie dając charakterystycznych objawów, może doprowadzić do marskości lub nawet raka wątroby. Zakażenie HCV jest również jedną z najczęstszych przyczyn transplantacji wątroby. Nie wynaleziono przeciwko niemu szczepionki, ale istnieje skuteczne leczenie. Wyzwaniem w tej dziedzinie nadal pozostaje diagnostyka – potrzeba jest wprowadzenia systemowych rozwiązań w tym obszarze, które pozwolą zidentyfikować osoby nieświadome swojego zakażenia. Dzisiaj to one przenosi wirusa na innych powiększając tym samym populację osób z HCV.

Szacuje się, że w Polsce jest 150 tys. osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Ponad 80% z nich nie jest tego świadoma. Przez wiele lat zakażenie może nie dawać wyraźnych objawów, które zaniepokoiłyby pacjenta i były wskazówką dla lekarza do postawienia właściwej diagnozy. Utajony przebieg choroby prowadzi do powstania groźnych zmian w wątrobie, w tym do marskości oraz do raka wątrobowokomórkowego. Jest również przyczyną nieświadomego zakażenia innych osób do którego dochodzi w momencie dostania się do krwiobiegu zdrowej osoby krwi osoby zakażonej. Zdarza się to najczęściej w czasie zabiegów medycznych i niemedycznych, podczas których doszło do uszkodzenia skóry, np.: w trakcie operacji, zabiegów stomatologicznych, transfuzji krwi (przed 1992 r.), zabiegów kosmetycznych, fryzjerskich, manicure, tatuażu czy medycyny estetycznej. Zaniepokoić również powinny podwyższone próby wątrobowe. Problem dostrzegła Światowa Organizacja Zdrowia, która uznała WZW za jedno z największych zagrożeń epidemiologicznych XXI w. i opracowała plan, który zakłada jego eliminację do 2030 r.<sup>19</sup>

Do dzisiaj nie opracowano szczepionki, która chroniłaby przed zakażeniem, dlatego jedynymi formami profilaktyki jest edukacja na temat możliwości zakażenia wirusem oraz badanie krwi, dzięki któremu dowiemy się, czy kiedykolwiek mieliśmy kontakt z HCV. Badanie anty-HCV zaleca się osobom, które kiedykolwiek były w sytuacjach, w których mogło dojść do kontaktu z zakażoną krwią. Polega ono na pobraniu krwi, która jest sprawdzana na obecność przeciwciał. To badanie

---

<sup>18</sup> Materiał prasowy Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych; przedruk w Medexpress: <https://www.medexpress.pl/przelom-w-leczeniu-raka-watroby-w-polsce/81605>

<sup>19</sup> [https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL\\_Policy\\_Statement\\_on\\_Hepatitis\\_C\\_Elimination\\_June2019\\_PL.pdf](https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL_Policy_Statement_on_Hepatitis_C_Elimination_June2019_PL.pdf)

jest dzisiaj bezpłatnie dostępne w poradniach hepatologicznych, do których można uzyskać skierowanie od lekarza pierwszego kontaktu oraz w ramach akcji społecznych organizowanych m.in. przez organizacje pacjentów. Poza tymi wyjątkami, koszt takiego badania kształtuje się między 30-50 zł. Obecność przeciwciał anty-HCV, czyli pozytywny wynik badania, oznacza, że mieliśmy kontakt z wirusem w przeszłości. Na tym etapie należy przeprowadzić pogłębioną diagnostykę (HCV RNA), która potwierdzi lub wykluczy przewlekłą formę zakażenia. Po przejściu przez pełną diagnostykę i rozpoznaniu WZW typu C, należy rozpocząć leczenie u specjalisty (hepatologa). Diagnostyka HCV pełni również nieocenioną rolę w prewencji onkologicznej, gdyż nielezione WZW typu C może prowadzić do marskości, a nawet do raka wątrobowokomórkowego. Obecnie HCV jest jednym z najczęstszych wskazań do transplantacji wątroby.

Kilka lat temu dokonał się przełom w leczeniu HCV i dzisiaj jest ono skuteczne niemal w 100%, a ponadto terapia trwa najczęściej 8-12 tygodni, jest bezpieczna i refundowana przez NFZ w ramach programu lekowego.<sup>20</sup> Oznacza to, że dzisiaj niemal każdy, kto zgłosi się do lekarza z potwierdzonym zakażeniem, otrzyma leczenie, dzięki któremu pozbędzie się wirusa z krwi. To jedno z największych dokonań medycyny w ostatnich latach. Dzięki tej rewolucji WZW typu C stało się pierwszą wyleczalną, przewlekłą chorobą zakaźną.

Obecnie największym problemem dotyczącym HCV pozostaje ogromna liczba niezidentyfikowanych osób, nieświadomych swojego zakażenia. Potrzebna jest podjęcia działań systemowych, które pozwolą na przeprowadzenie badań przesiewowych, a tym samym na zidentyfikowanie osób zakażonych i wyeliminowanie wirusa z polskiego społeczeństwa. W działania na rzecz eliminacji HCV w Polsce aktywnie zaangażowani są zarówno eksperci, w tym Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Polskie Towarzystwo Hepatologiczne, jak i organizacje pacjentów: Fundacja Gwiazda Nadziei i Fundacja Urszuli Jaworskiej. Do tej pory powstały co najmniej trzy projekty Narodowego Programu Eliminacji HCV, z czego ostatni zakłada badania przeciwciał anty-HCV na SOR-ach. Obecnie program ten jest rozpatrywany przez NFZ.

## Rak urotelialny

### Awelumab w leczeniu raka urotelialnego

Rak pęcherza moczowego należy do najczęściej występujących nowotworów u starszych osób – jest czwarty pod tym względem wśród mężczyzn i ósmy wśród kobiet. Przewiduje się, że liczba zachorowań na nowotwór pęcherza moczowego w ciągu najbliższych 10 lat wzrośnie o ok. 25% i wyniesie w 2029 roku ok. 11 500 przypadków, co wskazuje na konieczność podjęcia zintensyfikowanych działań w celu poprawy dostępu do diagnostyki i skutecznego leczenia raka pęcherza w Polsce. W naszym kraju obecnie w leczeniu zarówno pierwszej, jak i kolejnych linii UC, refundacją objęta jest wyłącznie klasyczna chemioterapia, pacjenci nie mogą skorzystać z dedykowanego programu lekowego, odmiennie niż ma to miejsce w innych nowotworach urologicznych np. raku prostaty czy nerki. Jest to sytuacja wyjątkowa, zwłaszcza biorąc pod uwagę

---

<sup>20</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>

poważną skalę problemu. Tymczasem w ciągu ostatnich kilku lat nastąpił przełom terapeutyczny dla tej grupy chorych w postaci rejestracji przez Europejską Agencję Leków terapii immunologicznych mających zastosowanie w I linii terapii raka pęcherza moczowego (awelumab w leczeniu podtrzymującym), jak i w kolejnych liniach terapii (pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab). Aktualnie jedyną opcją na zastosowanie u pacjenta nierefundowanych terapii onkologicznych spoza katalogu terapii standardowych jest procedura ratunkowego dostępu do leków tzw. RDTL, która funkcjonuje w Polsce od 2017 r.

W związku z tym 8 marca 2021 r. producent awelumabu złożył do Ministerstwa Zdrowia wniosek refundacyjny w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem”

21 stycznia 2021 r. Komisja Europejska wydała centralne pozwolenie na rozszerzenie wskazań dla produktu leczniczego awelumab o leczenie dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym (ang. *urothelial carcinoma, UC*).<sup>21</sup> Jest to pierwszy lek zarejestrowany w leczeniu podtrzymującym w 1 linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, u pacjentów, którzy odpowiedzieli na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Jest to jednocześnie jedyny lek stosowany w I linii leczenia raka urotelialnego, który wpłynął na istotną poprawę przeżycia całkowitego w porównaniu z leczeniem opartym wyłącznie na chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Skuteczność i bezpieczeństwo leku zostały potwierdzone w randomizowanym badaniu klinicznym JAVELIN Bladder 100 z udziałem 700 pacjentów.<sup>22</sup> Wykazano w nim, że leczenie podtrzymujące awelumabem w I linii, w porównaniu do BSC (najlepsze leczenie podtrzymujące, z ang. *Best Supportive Care*) zastosowanym po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, prowadzi do istotnej poprawy przeżycia całkowitego (zmniejszenie ryzyka zgonu o 31%) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (redukcja ryzyka progresji lub zgonu o 38%). W badaniu tym mediana całkowitego czasu przeżycia w grupie pacjentów leczonych terapią podtrzymującą awelumabem wynosiła 22 miesiące i była o ponad 7 miesięcy większa w porównaniu z grupą pacjentów, którzy nie otrzymywali tego leku. Należy podkreślić, że wyniki badania klinicznego wskazują na znaczne korzyści kliniczne niezależnie od ekspresji PD-L1.

Rekomendacje dotyczące stosowania awelumabu w leczeniu podtrzymującym I linii raka urotelialnego uwzględniono w najnowszych wytycznych ESMO, NCCN oraz EAU. Ponadto awelumab w raku urotelialnym oceniono na 4. stopień w 5-stopniowej skali oceny korzyści klinicznych ESMO (Magnitude Clinical Benefit Score, MCBS). Oznacza to, że awelumab został uznany przez ESMO za terapię o znacznych korzyściach klinicznych. Dodatkowo jest to jedyna terapia z tak wysokim wynikiem dla leczenia raka urotelialnego (niwolumab uzyskał ocenę 1).<sup>23</sup> Wszystkie wspomniane towarzystwa naukowe zalecają stosowanie awelumabu we wskazaniach zgodnych ze wskazaniem rejestracyjnym (bez ograniczenia do określonych subpopulacji). Awelumab otrzymał również odznaczenie Przełomowej Terapii (ang. *Breakthrough Therapy Designation*) nadawane przez FDA, które ma na celu przyspieszenie opracowywania i przeglądu leków na poważne lub zagrażające życiu schorzenia. Nadawane jest terapiom, dla których badania

---

<sup>21</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf)

<sup>22</sup> <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002788>

<sup>23</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-220-1>

kliniczne wskazują, że mogą oferować znaczne korzyści w leczeniu w porównaniu z istniejącymi opcjami dla danej grupy pacjentów.

## Nowotwory BRCA-zależne

Dzięki diagnostyce molekularnej diagnozowane są nowotwory z mutacją w genach BRCA, takie jak rak jajnika, prostaty, trzustki oraz piersi. Diagnostyka molekularna bardzo szybko się rozwija o nowe badania i technologie (np. badanie HRD), co skutkuje zwiększającą się potrzebą nakładów finansowych na wdrażanie dostępnych innowacji oraz zwiększanie świadomości. Bez odpowiedniej diagnostyki nie można wdrożyć indywidualnego, optymalnego leczenia, które wydłuży życie pacjentów. Występowanie mutacji powinno weryfikować decyzję terapeutyczną. Diagnostyka molekularna to wciąż ogromne wyzwanie – chociaż jej dostępność znacznie się poprawiła (badanie mutacji w genach BRCA przy raku jajnika, prostaty, trzustki finansowane przez NFZ) to jednak ciągle wiele jest do zrobienia, jeśli chodzi o świadomość – też lekarzy prowadzących, testowanie oraz kierowanie do poradni genetycznych. Poza ginekologią onkologiczną ciągle jest mała świadomość dot. nowotworów BRCA-zależnych i zaburzeń rekombinacji homologicznej (w tym mutacji BRCA), które kojarzone są z mutacjami kobiecymi. Tymczasem nowotwory BRCA-zależne to też raki prostaty, trzustki, piersi. Diagnostyka molekularna powinna być wykonana nie tylko, aby odpowiednio dobrać terapię, ale także jako element profilaktyki rodzinnej. Mutacje w genach BRCA są dziedziczne.

W 2020 r. powstała „Koalicja Dla Życia Osób z Mutacją BRCA”, która ma na celu zainicjowanie współpracy wielu środowisk, na rzecz stworzenia systemu, w centrum którego znajduje się pacjent.<sup>24</sup> Ma ona charakter parasolowy i w swojej pierwszej odsłonie skoncentruje się na nowotworze jajnika. Koalicjanci, dzięki wspólnym wysiłkom i opracowanym przez siebie propozycjom zmian, chcą przyczynić się do: wydłużenia życia chorych na nowotwory BRCA-zależne, w tym głównie raka jajnika oraz zapewnienia pacjentom dobrej jakości życia. Koalicjanci wystosowali trzy najważniejsze postulaty, których realizacja przybliży ich do osiągnięcia powyższych celów:

- Postulat 1. Diagnostyka molekularna dostępna dla każdej chorej na raka jajnika z wykorzystaniem optymalnego narzędzia diagnostycznego;
- Postulat 2. Poprawa dostępności i jakości kompleksowego leczenia;
- Postulat 3. Stosowanie skutecznych, zgodnych z europejskimi standardami metod leczenia na jak najwcześniejszym etapie choroby.

## Rak jajnika

W Polsce rozpoznaje się rocznie ponad 3,5 tysiąca przypadków zachorowań na raka jajnika i liczba ta systematycznie rośnie. Rak jajnika stanowi czwartą przyczynę zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych występujących u kobiet w naszym kraju, a umieralność z powodu nowotworów jajnika w Polsce jest ponad 15% wyższa niż średnia dla krajów Unii

---

<sup>24</sup> <http://koaliciadlazycia.pl/##koaliciadla%C5%BCycia>



Europejskiej. Ponad 50% zachorowań dotyczy kobiet między 50. a 69. rokiem życia.<sup>25</sup> W większości przypadków nie stwierdza się związku nowotworu z mutacjami w genach BRCA1/2. Podłoże genetyczne występuje jedynie u 15 do 24% pacjentek z rakiem jajnika.<sup>26</sup>

Rozwojowi raka jajnika towarzyszy szereg niespecyficznych objawów. Mogą być to symptomy ze strony przewodu pokarmowego takie jak wzdęcia, uczucie pełności w brzuchu, odbijania, powiększenie się obwodu brzucha. Rak jajnika rzadziej daje objawy ze strony narządu rodno, takie jak nieprawidłowe krwawienia czy uczucie ucisku w miednicy. Wymienione objawy mogą się wiązać z innymi schorzeniami, a większość z nich może występować u kobiet, które nie chorują na raka jajnika. Stadium zaawansowania choroby w momencie diagnozy jest jednym z ważniejszych czynników predykcyjnych. Niestety około 70% rozpoznanych nowotworów jest diagnozowanych

w późnym stadium zaawansowania (stopień III i IV). Aktualnie nie ma skutecznych metod diagnostyki przesiewowej w kierunku raka jajnika.<sup>27</sup>

Leczenie raka jajnika obejmuje leczenie chirurgiczne i w większości przypadków chemioterapię opartą na pochodnych platyny.<sup>1</sup> Pomimo wysokiego odsetka odpowiedzi na chemioterapię na bazie platyny w I linii, około 85% pacjentek doświadczy nawrotu choroby.<sup>28</sup> Dla większości pacjentek z rakiem jajnika schorzenie to staje się cyklem następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów wolnych od objawów, aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami.<sup>29</sup>

### Inhibitory PARP w terapii raka jajnika

Obecnie standardy międzynarodowe zalecają stosowanie leków z grupy inhibitorów PARP jako leczenie podtrzymujące po zakończeniu chemioterapii.<sup>30</sup> Inhibitory PARP hamują wzrost nowotworów. Leki te są zarejestrowane w leczeniu podtrzymującym zarówno w tak zwanej I linii leczenia zaawansowanego raka jajnika, jak i w raku nawrotowym.<sup>31</sup> Zastosowanie niektórych inhibitorów PARP jest ograniczone ze względu na konieczność znajomości statusu molekularnego.<sup>32</sup> Stopień skuteczności inhibitorów PARP zależy od występowania mutacji BRCA, deficytu naprawy rekombinacji homologicznej (*angHRd*). Jednak co ważne, każda chora niezależnie od występowania biomarkerów może odnieść korzyść z terapii. Szczególną uwagę należy zwrócić na grupę chorych ze złym rokowaniem: chore wymagające terapii neoadjuwantowej, z niepełną

---

<sup>25</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, , [dostęp: 08.2021]

<sup>26</sup> Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Zielona Księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie.

<sup>27</sup> Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Zielona Księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie.

<sup>28</sup> Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Recurrent epithelial ovarian cancer: an update on treatment. *Oncotarget*. 2019;10(36):3315-3327

<sup>29</sup> Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. Wersja 1.2015

<sup>30</sup> NCCN Guidelines Version 1.2021. Ovarian Cancer; ESMO;2020;1-2;eUpdate – Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations

<sup>31</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Zejula dostępna na stronie [pl.gsk.com](https://www.pl.gsk.com), [dostęp: 08.2021]; Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza dostępna na stronie [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp: 08.2021]; Charakterystyka Produktu Leczniczego Rubraca dostępna na stronie [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp: 08.2021]

<sup>32</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza dostępna na stronie [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp: 08.2021]

odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, z chorobą resztkową po zabiegu chirurgicznym.<sup>33</sup> Dla pacjentek bez mutacji BRCA leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP nie jest obecnie refundowane.<sup>34</sup> Oznacza to że ok 75-80% nie ma szansy na odniesienie korzyści z terapii. W Polsce standard postępowania polega na obserwacji chorych, bez aktywnego leczenia podtrzymującego (tzw. watch & wait). Jak pokazują wyniki badań, inhibitory PARP pozwalają na redukcję ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu z placebo o 38% niezależnie od statusu biomarkerów.<sup>35</sup> W krajach takich jak Niemcy, Francja, Hiszpania czy Wielka Brytania zarówno pacjentki z mutacją, jak i bez mutacji BRCA mają dostęp do refundowanej terapii inhibitorami PARP.<sup>36</sup>

## Rak gruczołu krokowego

Nowotwór gruczołu krokowego stanowi prawie 20% wszystkich nowotworów złośliwych diagnozowanych u mężczyzn w Polsce. W 2018 roku raka prostaty rozpoznano u ponad 16 tys. Polaków.<sup>37</sup> Ryzyko zachorowania na raka prostaty wzrasta z wiekiem i dotyczy głównie mężczyzn w wieku 50-70 lat, zwłaszcza będących w grupie ryzyka. Przy wzmożonej diagnostyce komórki nowotworowe w tym gruczole można stwierdzić nawet u połowy mężczyzn pomiędzy 60. a 70. rokiem życia.<sup>38</sup> Choroba rozwija się, z początku nie wywołując żadnych objawów. Dolegliwości mogą nie występować nawet w późniejszych stadiach, dlatego często jedynym sposobem jej wykrycia są badania profilaktyczne. Jeżeli rak prostaty powoduje symptomy, zwykle są one niespecyficzne. Mogą być przez to mylone z objawami innych schorzeń, zwłaszcza dotyczących dolnych dróg moczowych. Są to częstomocz, nykturia, czyli konieczność wstawania do toalety w nocy, silne parcie na pęcherz, ból w podbrzuszu.<sup>39</sup> W bardziej zaawansowanych stadiach rozwoju raka prostaty mogą pojawić się, często nawet jako pierwsze, symptomy związane z przerzutami nowotworu do kości i węzłów chłonnych. Takie jak obrzęki kończyn dolnych, bóle kostne, patologiczne złamania kości, nerwobóle, zmniejszenie siły mięśni nóg.

Wybór optymalnej metody leczenia uzależniony jest od wielu czynników takich jak stopień zaawansowania choroby, charakterystyki patomorfologicznej guza, oceny ryzyka, której dokonuje się najczęściej na podstawie stężenia PSA (swoistego antygenu sterczowego) oraz wartości skali Gleasona, a także od wieku pacjenta, jego ogólnego stanu zdrowia jak i spodziewanego czasu przeżycia. Aktywna obserwacja stosowana jest w przypadku nowotworu o niskim ryzyku czyli w mało zaawansowanym stadium choroby. Chirurgiczne leczenie raka prostaty polega na wycięciu zajętego nowotworem narządu stercza, a także, jeżeli okaże się to konieczne, również pobliskich

---

<sup>33</sup> Gonzales-Martin A, et al N Engl J Med 2019; 381:2391-2402

<sup>34</sup> Choroby onkologiczne, Ministerstwo Zdrowia, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>, [dostęp: 08.2021]

<sup>35</sup> Gonzales-Martin A, et al N Engl J Med 2019; 381:2391-2402; Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med. 2016;375(22):2154-2164.

<sup>36</sup> <https://www.england.nhs.uk/publication/national-cancer-drugs-fund-list/> ; <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038475316&categorieLien=id> , <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/336/#beschluesse> ; [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS\\_DE\\_LA\\_CIPM\\_1922\\_web.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_1922_web.pdf) [dostęp: 08.2021]

<sup>37</sup> Nowotwory złośliwe w Polsce 2018; Wojciechowska U et al., Warszawa 2020;

<sup>38</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/>

<sup>39</sup> <https://www.nhs.uk/conditions/prostate-cancer/>

węzłów chłonnych. Radioterapia czyli leczenie napromieniowaniem (teleradioterapię lub brachyterapię) stosuje się pacjentów z bardziej zaawansowanym nowotworem prostaty, ale bez przerzutów odległych. Hormonoterapia jest metodą leczenia stosowaną u pacjentów w przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego, niekwalifikujących się do leczenia radykalnego takiego jak operacja lub radioterapia. W przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów należy jak najszybciej zgłosić się do lekarza pierwszego kontaktu lub lekarza urologa, który we współpracy z lekarzem onkologiem wybierze odpowiednią terapię dla pacjenta.

#### Diphereline w terapii raka gruczołu krokowego, kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu

Diphereline w terapii raka gruczołu krokowego jest skuteczny w obniżaniu testosteronu do poziomu kastracyjnego - do wartości  $<10$  ng/dl oraz utrzymaniu przez długi czas jego niskiego stężenia. Cechuje się wyróżniającą się strukturą (pod względem cząsteczki tryptoreliny - DTrp w szóstej pozycji peptydu + formułacja Diphereliny - tryptorelina zawarta w mikrosferach inkorporowanych w kopolimerze kwasu mlekowego i glikolowego). Jest jedynym na rynku analogiem LHRH z możliwością wyboru drogi podania (domięśniowo lub podskórną).

#### Apalutamid w terapii raka gruczołu krokowego (opornego na kastrację bez przerzutów, z wysokim ryzykiem ich wystąpienia)

Zachorowalność i śmiertelność na raka gruczołu krokowego wzrastają (największy wzrost wśród nowotworów u mężczyzn w ostatnich latach). Mimo starzejącej się populacji, dzięki stosowaniu nowoczesnych terapii można obniżyć wskaźnik śmiertelności. Obecny standard opieki nad pacjentami jest niewystarczający - potrzebne jest nowe leczenie, które opóźnia progresję choroby. Aktualnie jest niewielka grupa pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia w obecnym programie lekowym. Jedną ze ścieżek pacjenta z rakiem prostaty jest stadium w którym pojawia się oporność na terapię hormonalną (ADT), a nie pojawiły się jeszcze przerzuty nowotworu. Ta sytuacja sprawia, że opcje leczenia dla takiego pacjenta zostały wyczerpane. Kolejne możliwości leczenia są dostępne, gdy stwierdzone zostaną przerzuty, co sprawia że pacjenci niejako są skazani na czekanie na progresję choroby. Zastosowanie apalutamidu na tym etapie choroby pozwala na odsunięcie w czasie pojawienia się przerzutów i progresji choroby o ponad 2 lata. Wystąpienie przerzutów to punkt zwrotny, ponieważ wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia pacjenta (obciążenie psychiczne i fizyczne - dodatkowe symptomy i przyspieszenie progresji choroby). U około 40% pacjentów ryzyko wystąpienia przerzutów jest wysokie i to jest grupa która szczególnie potrzebuje nowych opcji leczenia – dla tej grupy przeznaczony jest apalutamid. Inwestowanie we wczesne leczenie apalutamidem opóźnia progresję do śmiertelnego i kosztownego etapu mCRPC bez zwiększania wykorzystania zasobów medycznych. Terapia doustna apalutamidem jest szczególnie wskazana w okresie pandemii Covid-19. Jest to terapia rekomendowana przez główne towarzystwa naukowe jak EAU, ESMO, czy NCCN. Wg doniesień naukowych, leczenie raka gruczołu krokowego na wczesnych etapach będzie nowym standardem na świecie, co spowoduje, że rak prostaty będzie postrzegany jako choroba przewlekła, a wskaźniki śmiertelności znacznie się obniżą.

## Enzalutamid w terapii raka gruczołu krokowego

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, enzalutamid jest wskazany w: 1) leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprawacją androgenów; 2) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castration-resistant prostate cancer, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn (nmPRPC - non-metastatic CRPC); 3) w leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprawacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana; 4) w leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby.<sup>40</sup>

Skuteczność kliniczna enzalutamidu została oceniana w 4 badaniach klinicznych w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego: 1) Badanie 3. fazy PREVAIL – uzyskano znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego: 35,3 miesiący w ramieniu enzalutamidu z deprawacją androgenów w porównaniu z 31,3 miesiący w ramieniu placebo z deprawacją androgenów u pacjentów z mCRPC bez objawów lub z łagodnymi objawami, którzy nie byli leczeni chemioterapią opartą o docetaksel oraz wydłużenie czasu do progresji radiologicznej: 20 miesiący w porównaniu z 5,4 miesiąca w ramieniu placebo.<sup>41</sup> 2. Badanie 3. fazy AFFIRM - uzyskano znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego: 18,4 miesiący w ramieniu enzalutamidu z deprawacją androgenów w porównaniu z 13,6 miesiący dla ramienia placebo oraz wydłużenie czasu do progresji radiologicznej (8,3 miesiąca vs. 2,9 miesiąca) w ramieniu enzalutamidu z deprawacją androgenów wobec ramienia placebo z deprawacją androgenów u pacjentów z mCRPC, którzy mieli progresję podczas lub po leczeniu chemioterapią opartą o docetaksel.<sup>42</sup> 3. Badanie 2. fazy STRIVE - uzyskano znamienne wydłużenie czasu do progresji choroby: 19,4 miesiąca dla ramienia z enzalutamidem z deprawacją androgenów wobec 5,7 miesiący leczenia ramienia bikalutamidu z deprawacją androgenów u pacjentów z mCRPC i nmCRPC.<sup>43</sup> 4. Badanie 2. fazy TERRAIN – uzyskano znamienne wydłużenie czasu do progresji choroby: 15,7 miesiący w ramieniu enzalutamidu z deprawacją androgenów wobec 5,8 miesiąca w leczeniu ramienia bikalutamidu z deprawacją androgenów u pacjentów z mCRPC.<sup>44</sup>

Zgodnie z wiedzą z badań klinicznych, enzalutamid w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami wpływa na wydłużenie życia pacjentów, niezależnie czy jest to leczenie przed, czy po chemioterapii opartej o docetaksel, a dodatkowo wpływa istotnie na przebieg choroby opóźniając jej progresję, a także opóźnienie w pogorszeniu jakości życia związanej ze zdrowiem, co jest niezwykle ważne z perspektywy pacjenta. Dodatkowo, biorąc pod uwagę dane

<sup>40</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego enzalutamid

<sup>41</sup> Badanie 3. fazy PREVAIL: Beer TM i wsp. N Engl J Med 2014;371:424–33; Beer TM i wsp. Eur Urol 2017;71:151-54

<sup>42</sup> Badanie 3. fazy AFFIRM: Scher i wsp. N Engl J Med 2012; 367: 1187–1197

<sup>43</sup> Badanie 2. fazy STRIVE: Penson DF i wsp. J Clin Oncol 2016;34:2098–106

<sup>44</sup> Badanie 2 fazy TERRAIN: Shore ND i wsp. Lancet Oncol 2016;17:153–63

z rejestrów lub badań – retrospektywnie oceniano skuteczność leczenia mCRPC wśród pacjentów otrzymujących enzalutamid lub octan abirateronu.

Polscy chorzy mający dostęp do terapii enzalutamidem dołączonym do deprywacji androgenów w ramach programu lekowego B.56 Leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami otrzymują rekomendowane leczenie zgodnie z wytycznymi następujących towarzystw naukowych: ESMO, EAU/ESTRO, AUA/ASTRO oraz NCCN. Dodatkowo, schemat postępowania uwzględniający rekomendacje dla enzalutamidu wydała Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego.<sup>45</sup>

Najnowsze dane wskazują również na korzyści z wcześniejszego leczenia raka gruczołu krokowego, także w stadium oporności na kastrację, u pacjentów wysokiego ryzyka bez przerzutów. Doniesienia naukowe sugerują, że pacjenci z czasem podwojenia PSA poniżej 10 miesięcy są znacząco bardziej narażeni na wystąpienie przerzutów, będąc w stadium oporności na kastrację. Dodatkowo wyższe wartości stężenia PSA wpływają znacząco na ryzyko wystąpienia przerzutów. Na podstawie tych danych przeprowadzono badania kliniczne w kierunku oceny wpływu nowoczesnego leczenia hormonalnego dołączonego do standardowej terapii deprywacji androgenów względem ADT w połączeniu z placebo w populacji bez przerzutów nmCRPC (non-metastatic CRPC).<sup>46</sup> Jednym z leków, które były badane w populacji nmCRPC, był enzalutamid. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu PROSPER był czas przeżycia wolny od przerzutów (definiowany jako wystąpienie przerzutu lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; MFS), zaś jednym z drugorzędowych punktów końcowych było przeżycie całkowite. Pierwsze wyniki zostały opublikowane w 2018 roku wskazujące, iż stosowanie enzalutamidu wiązało się ze znaczącym wydłużeniem czasu do wystąpienia przerzutu oraz zmniejszeniem ryzyka wystąpienia przerzutów (MFS). Ryzyko wystąpienia przerzutów lub zgonu zostało zmniejszone o 71%, zaś mediana MFS dla ramienia z enzalutamidem wyniosła 36,6 miesiąca wobec 14,7 miesiąca dla ramienia z placebo.<sup>47</sup> Ten wynik doprowadził do rejestracji wskazania dla enzalutamidu: w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów u dorosłych mężczyzn.

Enzalutamid jest obok octanu abirateronu jedynym lekiem dostępnym w ramach leczenia I linii mCRPC (przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację). Jest to zgodne z zapisami wytycznych klinicznych, w których enzalutamid jest zalecany w leczeniu mCRPC w związku z silnymi dowodami z badań klinicznych. Dane retrospektywne ujawniają także, że odpowiedzi na leczenie enzalutamidem są porównywalne z odpowiedziami w badaniach rejestracyjnych, a dodatkowo w wielu analizach czas odpowiedzi był dłuższy w grupach leczonych enzalutamidem wobec grup leczonych octanem abirateronu. Enzalutamid jest obecnie jedynym lekiem hormonalnym

---

<sup>45</sup> AOTMIT, Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego, Opracowanie analityczne AOTMIT, Nr: WS.4320.1.2019, Data ukończenia 17.07.2019, źródło:

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/089/RPT/WS.4320.1.2019\\_RAPORT\\_RGK\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.1.2019_RAPORT_RGK_BIP.pdf)

<sup>46</sup> Smith MR i wsp. J Clin Oncol. 2013;31:3800-3806; Mateo J i wsp. Eur Urol. 2019;75:285-293

<sup>47</sup> Hussain M i wsp. N Engl J Med. 2018;378:2465-2474

w leczeniu mCRPC przed chemioterapią, który był oceniany w populacji pacjentów z przerzutami trzewnymi (badanie PREVAIL). Tylko połowa pacjentów po leczeniu pierwszej linii otrzymuje kolejną linię leczenia lekami o udowodnionym wpływie na długość przeżycia całkowitego. Na tej podstawie istotne jest zapewnienie dostępu do leczenia enzalutamidem, które wydłuża przeżycie oraz jest opcją zalecaną przez wiodące towarzystwa naukowe. Enzalutamid charakteryzuje korzystny profil bezpieczeństwa, a w przypadku powszechnego obciążenia, jakim są choroby układu sercowo-naczyniowego w tej populacji pacjentów, w oparciu o dane kliniczne, wykazuje się lepszą tolerancją przez chorych. Leczenie enzalutamidem nie jest związane z koniecznością istotnego monitorowania, poza standardowymi wymogami oraz stosowania steroidów. Powyższe korzyści odgrywają istotną rolę w dobie pandemii COVID-19, gdyż starsi pacjenci, stanowiący znaczną większość chorych z mCRPC, mogli rzadziej odwiedzać ośrodki leczące raka gruczołu krokowego, bez konieczności wykonywania częstych badań laboratoryjnych, a tym samym mniej narażając się na ryzyko zakażenia SARS-CoV-2. Dodatkowymi atutami enzalutamidu jako opcji terapeutycznej w mCRPC jest możliwość stosowania leku niezależnie od posiłku.<sup>48</sup> Terapia enzalutamidem stanowi standard leczenia w Europie i jest dostępna dla pacjentów w 26 krajach Unii Europejskiej.

## Onkohematologia

### Szpiczak plazmocytowy

#### Daratumumab w formie podskórnej w terapii szpiczaka plazmocytoowego

Refundacja daratumumabu w formie podskórnej to dogodna forma podania (zarówno dla pacjenta, jak i lekarza), przy takim samym profilu skuteczności i istotnie lepszej tolerancji leku. Jest to szczególnie ważne w dobie pandemii COVID-19. To także skrócenie czasu podawania leku, co daje możliwości zaopiekowania większej liczby pacjentów w danym dniu w szpitalu, a dla pacjenta skraca czas pobytu na podaniu leku (np. brak konieczności korzystania z dni wolnych z pracy) 3-5 min vs 3,5–7 godz. Byłaby to bardzo ważna zmiana w czasie pandemii COVID-19 - dużo mniejsze narażenie chorych na ekspozycję na wirusa SARS-CoV-2 z racji krótszych pobytów w placówkach medycznych związanych z podaniem leku. Podskórna forma daratumumabu generuje oszczędności systemowe (podania ambulatoryjne w miejsce hospitalizacji są znacznie tańsze). Prowadzi również do istotnego zmniejszenia częstości działań niepożądanych związanych z infuzją: 11% dla postaci podskórnej vs. 45% dla postaci dożylniej (lub „Czterokrotne zmniejszenie częstości działań niepożądanych związanych z infuzją, w stosunku do postaci dożylniej”).

---

<sup>48</sup> Raju R i wsp. *Front Oncol.* 2021;11:656146; Scailteux L-M i ws., *Am J Epidemiol* 2021;190:413-422; Soleimani M i wsp. *Eur J Cancer* 2021;152:215-222; Tagawa ST i wsp. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021; Scailteux LM i wsp. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; Moreira RB i wsp. *Oncotarget* 2017;8:84572-84578; Bretagne M i wsp. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;113:9-21; Iacovelli R i wsp. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e645-e653; George Dj i wsp. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18:284-294



## Przewlekła białaczka limfocytowa

### Jednoroczna terapia wenetoklaksem z obinutuzumabem w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest wolno postępującym nowotworem krwi, powstającym w wyniku mutacji komórki z jednego rodzaju limfocytów, zwanych limfocytami B. Jest najczęstszą postacią białaczki i odpowiada za około jedną trzecią nowych rozpoznań białaczki w UE.<sup>49</sup> PBL jest uważana za chorobę nieuleczalną i staje się trudniejsza do leczenia za każdym razem, gdy powraca.<sup>50</sup> W Polsce zdiagnozowanych jest ok. 17 tysięcy osób.<sup>51</sup> PBL dotyczy dorosłych. Mediana wieku pacjentów w Polsce wynosi obecnie 70 lat. Pacjenci w tym wieku obciążeni są licznymi chorobami współistniejącymi. Jednym z celów terapii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową jest uniknięcie powstania opornych na leczenie komórek nowotworowych. Aby osiągnąć ten cel już w I linii leczenia należy zastosować leczenie przeciwnowotworowe, które pozwala na zmniejszenie lub eradykację komórek nowotworowych we krwi. Dzięki temu pacjent może żyć bez objawów choroby przez wiele lat. W 2019 roku decyzją Ministra Zdrowia pacjenci z oporną i nawrotową postacią PBL otrzymali dostęp do przełomowej terapii skojarzonej wenetoklaksu z rytuksymabem w II linii leczenia przy szybkim nawrocie choroby, zyskując tym samym dostęp do pierwszego innowacyjnego i wolnego od chemii leczenia, które ma określony czas podawania – 2 lata. Dodatkowo, od stycznia 2021 r. pacjenci, którzy nie mogą być leczeni wenetoklaksem z rytuksymabem mają także dostęp do terapii ibrutynibem.

Pacjenci z PBL, którzy obciążeni są licznymi chorobami współistniejącymi wymagają leczenia celowanego, które pozwoli na precyzyjną eliminację komórek nowotworowych przy zachowaniu dobrego stanu ogólnego. W chwili obecnej posiadają dostęp do innowacyjnych terapii w II linii, jednakże w I linii mają dostęp jedynie do leczenia z wykorzystaniem chemioimmunoterapii, która poprzez swoje działanie ogólnoustrojowe prowadzi do znacznego osłabienia organizmu. Wiosną 2020 roku zarejestrowano kolejną terapię wolną od chemioterapii z ograniczonym do 1 roku czasem podawania. Terapia lekiem wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem uzyskała pozytywną decyzję Komisji Europejskiej o rejestracji do stosowania u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (decyzja KE z 9 marca 2020 r.). Leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem w pierwszej linii pozwala na uzyskanie głębokich odpowiedzi mierzonych rzeczywistym zmniejszeniem lub całkowitą eradykacją komórek nowotworowych we krwi (negatywizacja choroby resztkowej, uMRD). W konsekwencji terapia pacjenta ograniczona jest wyłącznie do 1 roku i wpływa na długi czas wolny od progresji po zakończeniu leczenia.<sup>52</sup> Jest to nie tylko korzyść dla pacjenta, który

<sup>49</sup> National Cancer Institute. (2015) Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®) Wentdner CM, et al. Chronic lymphocytic leukemia. (2012) Onkopedia guidelines 2012.

<sup>50</sup> Itchaki G, Brown JR. The potential of venetoclax (ABT-199) in chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2016;7(5):270–287; Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, i in. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 (suppl 5):v78-v84.

<sup>51</sup> Przewlekła białaczka limfocytowa – objawy i leczenie, <https://www.zwrotnikraka.pl/przewlekla-bialaczka-limfocytowa-objawy-leczenie/>

<sup>52</sup> Decyzja wykonawcza komisji z dnia 9.3.2020 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2018)7878 (final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Venclxyto - wenetoklaks”. Źródło: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200309147463/dec\\_147463\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200309147463/dec_147463_pl.pdf)

po roku zostaje uwolniony od leczenia, ale także płatnika w postaci przewidywalnych kosztów terapii pacjenta z PBL oraz oszczędności związanych z odsuwaniem w czasie kolejnych terapii. Ponadto pacjenci z PBL obciążeni i leczeni także na inne choroby współistniejące mają wyższe ryzyko interakcji międzylekowych, podczas gdy ich wystąpienie obniża skuteczność poszczególnych terapii i zmniejsza bezpieczeństwo pacjenta. W takiej sytuacji możliwość zastosowania u pacjentów z PBL terapii, która jest ograniczona w czasie stanowi dodatkową korzyść. Istnieje niezaspokojona potrzeba zapewnienia tej grupie pacjentów leczenia celowanego wolnego od chemioterapii i ograniczonego w czasie, które działając precyzyjnie na komórki nowotworowe, ograniczy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Udostępnienie kolejnej innowacyjnej terapii określonej w czasie pozwoli na podniesienie standardu opieki nad pacjentami z PBL, którzy leczeni będą zgodnie z najnowszymi międzynarodowymi wytycznymi.

Największym wyzwaniem i niezaspokojoną potrzebą pacjentów z PBL jest optymalne leczenie już w I linii. Nowe standardy opieki nad pacjentami z PBL rekomendują przedłużenie życia w dobrej kondycji i uniknięcie powstania opornych na leczenie komórek nowotworowych. Z tego względu już w I linii powinno być zastosowane leczenie pozwalające zmniejszyć lub wyeliminować całkowicie liczbę komórek nowotworowych, co pozwoli pacjentowi żyć bez objawów choroby przez wiele lat. Leczenie to jest szczególnie ważne dla pacjentów z chorobami współistniejącymi. Badania potwierdzają, że w 2 lata po zakończeniu rocznej (ograniczonej w czasie) terapii celowanej, aż 82% pacjentów wcześniej nieleczonych, nie miało nawrotu choroby. Oznacza to, że zastosowanie innowacyjnych terapii ograniczonych w czasie pozwala pacjentom pozostać dłużej w zdrowiu. Poza wysoką skutecznością, jest ona również dobrze tolerowana przez pacjentów. Eksperci podkreślają, że w I linii powinno być stosowane najefektywniejsze leczenie, ponieważ wówczas komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na leczenie, co przekłada się na długofalową skuteczność terapii. Obecne wytyczne coraz częściej odzwierciedlają trend przesuwania innowacyjnych terapii już do pierwszych linii leczenia, zamiast traktowania ich jako terapii ostatniej szansy – pokazują to najnowsze wytyczne europejskie ESMO, które rekomendują zastosowanie terapii celowanych (np. wenetoklaksu z obinutuzumabem) już w I linii leczenia u pacjentów z PBL.<sup>53</sup> Taką samą rekomendację wprowadziły na początku br. wytyczne amerykańskie (NCCN).

Koszty leczenia pacjentów z PBL oraz możliwości optymalizacji wydatków ponoszonych na leczenie. Nowoczesne terapie celowane w PBL mają różne okresy stosowania: stosowane są przez z góry określony czas 12 lub 24 miesiące (tzw. terapie ograniczone w czasie – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem w II linii – 24 m-ce, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii – 12 m-cy) lub podawane są do progresji choroby (ibrutinib, acalabrutynib). Zastosowanie terapii ograniczonych w czasie już na początku leczenia (I linia) pozwala na przewidywalność oraz optymalizację kosztów leczenia PBL, dzięki odroczeniu w czasie konieczności zastosowania kolejnych linii terapii – po takim leczeniu pacjent pozostaje w remisji choroby i przez długi czas nie wymaga leczenia. Stosowanie terapii celowanych i określonych w czasie w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową rekomendują także agencje HTA na świecie: brytyjski NICE, australijski PBAC oraz kanadyjski CADTH. Wszystkie gremia uznały, że roczna terapia pozwala na

---

<sup>53</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia>

leczenie skuteczniej i taniej. Terapię ograniczoną w czasie do 1 roku (wenetoklaks z obinutuzumabem) w I linii terapii PBL wprowadziły do refundacji publicznej takie kraje Unii Europejskiej, jak: Niemcy, Dania, Holandia, Szwecja, Finlandia, Grecja, Bułgaria, Słowenia, Rumunia, Węgry i Austria.

## Chłoniaki

### Ibrutynib w terapii chłoniaka z komórek płaszczka (MCL)

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. Mantle Cell Lymphoma) jest rzadkim nowotworem, który u większości chorych przebiega w agresywnej formie i kończy się niemal pewnym nawrotem choroby. Nawrót choroby wiąże się z bardzo złym rokowaniem oraz krótkim okresem przeżycia pacjenta. W obecnej sytuacji epidemii COVID-19 w Polsce, szczególnie istotne jest bezpieczeństwo pacjenta i ograniczenie liczby wizyt w szpitalu. Lek podawany doustnie, a takim jest ibrutynib, w pełni odpowiada na obecne potrzeby pacjentów, zarówno te wynikające z ich stanu klinicznego, jak również wymogi organizacyjne. Podawanie leku w domu wzmacnia poczucie bezpieczeństwa pacjenta i jego motywację do leczenia, gdyż nie ogranicza jego aktywności społecznej i zawodowej. Terapia ibrutynibem, ze względu na podanie doustne, ogranicza liczbę wizyt w szpitalu, a tym samym pozwala na zmniejszenie kosztów. Średni koszt podania 1 cyklu chemioterapii (dla 1 pacjenta) wynosi: 3 882 zł, natomiast koszt podania ibrutynibu, z racji na doustną formę podania wynosi - 0 zł. Średni roczny koszty rutynowej opieki nad pacjentem z MCL (dla 1 pacjenta) – w przypadku chemioterapii - 11 488,93 zł vs terapia ibrutynibem - 4 659,02 zł.

Duża część pacjentów stosuje z pozytywnym skutkiem leczenie ibrutynibem w ramach RDTL. Jednak zmiana sytuacji prawnej (wprowadzona ustawą o Funduszu Medycznym) znacząco utrudniła dostęp do terapii, wynikający zarówno z ograniczeń finansowych (wprowadzony limit finansowania), jak i administracyjnych (zmniejszona liczba ośrodków). Ibrutynib wykazuje przełomową skuteczność w nawrocie MCL, na tle dotychczasowych terapii (4-5 mies. PFS, 1-2 lata OS). Ogółem na leczenie odpowiada 77% pacjentów, 23% ma odpowiedź całkowitą (CR), a u chorych leczonych w pierwszym nawrocie 33% (16% w kolejnych). Przeżycie chorych bez progresji - mediana (50% pacjentów) to 15,6 mies., a w grupie leczonej wcześniej jednym schematem to aż 25,4 mies. (>1 linii – 12,1 mies.). Całkowite przeżycie (OS, mediana) wyniosło 30,3 mies. w całej grupie badanych, a w grupie leczonej wcześniej jednym schematem to aż 42,1 mies. (>1 linii 22,1 mies.). Wyniki na podstawie badań długookresowych - 3,5 roku obserwacji, na dużej grupie pacjentów. Potwierdzone danymi skuteczności praktycznej. Korzystny profil bezpieczeństwa - jedynie 17% chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych (w długiej obserwacji klinicznej).

### Terapia CAR-T skierowana na leczenie m.in. pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL)

Chłoniaki to choroby nowotworowe wywodzące się z komórek tkanki chłonnej, charakteryzujące się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych. Chłoniaki rozlane

z dużych komórek B (DLBCL) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B. Przeżycie chorych z DLBCL bez skutecznego leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Początek choroby zwykle obejmuje pojedynczy region węzłowy lub pozawęzłowy, ale nieleczona szybko szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych do odległych węzłów chłonnych i innych narządów. Standardem postępowania u większości chorych na DLBCL jest zastosowanie immunochemioterapii lub alternatywnej chemioterapii. Immunochemioterapia pozwala u większości pacjentów (ok. 65%) uzyskać całkowitą remisję choroby. Niestety chorzy z pierwotną opornością na ten schemat leczenia lub ci, u których wystąpił nawrót choroby mają złe rokowania. W takim przypadku najczęściej stosuje się wysokodawkową chemioterapię z przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych (auto-HSCT). Losy pacjentów w III i kolejnej linii leczenia, analizowane były w badaniu SCHOLAR-1. Wyniki wskazują, że uzyskanie obiektywnej odpowiedzi jest możliwe jedynie u 26% z tych pacjentów, a całkowitą remisję uzyskano tylko u 7% z nich. Mediana całkowitego przeżycia wynosi w tej populacji 6,3 miesiąca. Z uwagi na bardzo złe rokowanie w tej grupy chorych, koniecznym wydaje się zaproponowanie leczenia ratunkowego. Takim schematem i jednocześnie nową nadzieją dla pacjentów jest terapia CAR-T, polegająca na pobraniu od pacjenta jego własnych limfocytów T, które są następnie genetycznie modyfikowane w warunkach ex vivo metodą transdukcji retrowirusowej w celu uzyskania ekspresji chimerowego receptora antygenowego (ang. chimeric antigen receptor, CAR). Otrzymane w ten sposób limfocyty CAR-T anty-CD19 są następnie namnażane i z powrotem wprowadzane do organizmu pacjenta za pomocą pojedynczej infuzji dożylniej. Teraz mogą już one rozpoznawać i eliminować docelowe komórki nowotworowe prezentujące antygen CD19. Skuteczność terapii CAR-T jest niewspółmiernie wyższa niż dotychczas stosowane leczenie. To szansa dla chorych, którzy stracili już nadzieję.

Nie ma wątpliwości, że CAR-T należy do największych przełomów w hematologii ostatnich lat, gdyż terapia diametralnie zmienia podejście do postępowania z pacjentem i daje niespotykane dotychczas efekty, tam, gdzie dotychczasowa medycyna była bezsilna. Również czas leczenia jest wyjątkowo krótki - zamiast cyklicznej, wyniszczającej organizm pacjenta chemioterapii, mamy do czynienia z pojedynczą procedurą (jeden 30-minutowy wlew).

Utarło się przekonanie, że CAR-T to jeden schemat terapeutyczny i nie ma znaczenia, który produkt zostanie zastosowany w praktyce klinicznej. W rzeczywistości, pomimo zbliżonego schematu działania istnieją znaczące różnice pomiędzy zarejestrowanymi lekami, zarówno pod względem ich struktury, procesu wytwarzania, jak i skuteczności terapeutycznej. Fakt ten został szczegółowo opisany w literaturze fachowej, co zostało podkreślone w opiniach Rady Przejrzystości i rekomendacjach Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowanych w trakcie oceny produktów CAR-T na zlecenie Ministra Zdrowia. Wśród dostępnych obecnie technologii najdłuższą medianą przeżycia całkowitego (OS) wynoszącą 25.8 miesiąca cechuje się terapia AXI-CEL. W porównaniu do alternatywnej terapii CAR-T - TIS, która osiągnęła medianę na poziomie 2-krotnie krótszym (11.1 miesiąca) oraz do obecnego standardu opieki (SoC), którego mediana była 4-krotnie krótsza – 6.3 miesiąca.

Najnowsze dane dla ponad 4-letniego okresu obserwacji w badaniu ZUMA-1 dla terapii AXI-CEL wskazują, że aż 44% pacjentów pozostaje przy życiu po czterech latach od zastosowania interwencji. Dla porównania badanie JULIET wykazało, że po trzech latach od zastosowania terapii TIS przy życiu pozostało 36% pacjentów, a przeżycie pacjentów leczonych terapią standardową (SoC) szacuje się tylko na kilka procent. Wyniki uzyskane dla terapii CAR-T w warunkach kontrolowanych potwierdzono również w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Pierwsi polscy pacjenci uzyskali już możliwość leczenia tą innowacyjną metodą na przełomie 2019 i 2020 roku, a wyniki leczenia są bardzo dobre. Terapie te udostępnione zostały przez jedną z dwóch firm, które do tej pory zarejestrowały leczenie na terytorium Unii Europejskiej. Niestety indywidualne darowizny producenta nie mogą zagwarantować dostępu do leczenia wszystkim potrzebującym pacjentom. Taki efekt może odnieść jedynie wpisanie terapii do koszyka świadczeń gwarantowanych, a to się jeszcze nie stało. Polska należy wciąż do nielicznej już grupy krajów Unii Europejskiej, w których CAR-T nie jest stosowane w praktyce klinicznej, gdyż leki te wciąż nie są w naszym kraju finansowane, skutkiem czego polscy pacjenci nie mają do nich dostępu. Pomimo starań ekspertów hematologicznych proces refundacyjny dedykowany technologiom CAR-T wciąż trwa. W ubiegłym roku grupa polskich ekspertów pod przewodnictwem Konsultant Krajowej w dziedzinie Hematologii opracowała i złożyła do Ministra Zdrowia adekwatny projekt programu polityki zdrowotnej, który miał na celu wprowadzenie CAR-T do polskich szpitali, zabezpieczając jednocześnie wszystkie aspekty specyfiki tej procedury. Niestety z przyczyn formalnych projekt ten został odrzucony przez Ministerstwo Zdrowia. W miejsce proponowanego programu polityki zdrowotnej Ministerstwo zdecydowało się na klasyczną ścieżkę polegającą na wdrożeniu adekwatnego programu lekowego. Przedmiotowe wnioski refundacyjne zostały złożone i są procedowane. W pierwszym kwartale bieżącego roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zakończyła ocenę przedłożonej dokumentacji a Prezes AOTMiT opublikował stosowne rekomendacje. Obecnie trwa ostatni etap procesu refundacyjnego – negocjacje warunków finansowania przez Komisję Ekonomiczną. Zgodnie z obowiązującymi terminami uruchomienie programu lekowego dla CAR-T w DLBCL wydaje się być możliwe w ramach wrześniowego wykazu refundacyjnego.

Mówiąc o przyszłym finansowaniu CAR-T w Polsce nie sposób nie wspomnieć o nowej procedurze, która weszła w życie pod koniec ubiegłego roku, na mocy Ustawy o Funduszu Medycznym. Ustawa ta powołała odrębny, dedykowany fundusz w ramach którego finansowane będą w Polsce technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności. Bez wątplenia terapia CAR-T spełnia te kryteria. Zgodnie z wymogami ustawy, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowała i opublikowała w lutym 2021 pierwszy wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, niestety nie znalazła się na nim żadna z terapii CAR-T. Przyczyny tego faktu należy upatrywać w ograniczeniach proceduralnych. Zgodnie z ustawą w wykazie mogły bowiem znaleźć się tylko leki dopuszczone do obrotu w ramach unijnej procedury centralnej po 1. stycznia 2020 r. Co za tym idzie, terapie CAR-T zarejestrowane do leczenia DLBCL, nie mogły zostać tym wykazem objęte, gdyż EMA zarejestrowała je dużo wcześniej. Na domiar złego w pierwszym wykazie terapii innowacyjnych AOTMiT uwzględnił tylko leki zarejestrowane nie

później niż 26 listopada 2020 roku, a więc do dnia wejścia w życie przedmiotowej ustawy. Efektem tak przyjętych kryteriów, również nowa terapia CAR-T dedykowana pacjentom z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, ang. Mantle Cell Lymphoma), a dopuszczona do obrotu przez Komisję Europejską w grudniu 2020, nie została poddana ocenie i nie mogła być objęta pierwszym wykazem. Kolejny wykaz spodziewany jest prawdopodobnie w przyszłym roku, więc jeśli Minister Zdrowia nie podejmie decyzji o pilnym uzupełnieniu pierwszego wykazu o leki zarejestrowane do końca 2020 roku, również pacjenci z MCL nie uzyskają dostępu do CAR-T w najbliższych 12 miesiącach.

W świetle powyższego pozostaje liczyć, że mając na względzie powyższe ograniczenia wynikające z zapisów ustawy o Funduszu Medycznym, Minister Zdrowia zdecyduje się na pilne zlecenie AOTMiT uzupełnienia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, aby umożliwić dostęp do terapii CAR-T w MCL. W przypadku terapii DLBCL liczymy natomiast na pilne dokończenie trwających obecnie procesów refundacyjnych związanych z wdrożeniem programu lekowego dla CAR-T w tym wskazaniu i udostępnieniu leczenia oczekującym pacjentom już we wrześniu 2021 roku.

Doceniając wartość kliniczną oraz perspektywę rozwoju CAR-T, Agencja Badań Medycznych (ABM) rozpoczęła realizację programu mającego na celu opracowanie i wprowadzenie do Polski tej terapii na szeroką skalę. Dofinansowanie przekazane przez ABM ma umożliwić prowadzenie badania klinicznego przez wielośrodkowe konsorcjum, opracowanie lokalnego produktu i w efekcie powszechne jego stosowanie w polskim systemie ochrony zdrowia. Należy jednak pamiętać, że rekomendacje krajów posiadających duże doświadczenie w CAR-T (np. Izrael) wskazują, że opracowanie lokalnego produktu zajmuje co najmniej trzy lata, a w niektórych przypadkach proces ten może znacząco się wydłużyć. Dodatkowo, zgodnie z obowiązującymi przepisami produkt leczniczy musi zostać zarejestrowany w procedurze centralnej. Optymalnym rozwiązaniem wydaje się zatem wykorzystanie istniejących produktów komercyjnych w zarejestrowanych wskazaniach przy jednoczesnym przeznaczeniu środków na rozwój lokalnej terapii CAR-T w kierunkach badawczych, dla których nie istnieje jeszcze żadna terapia dostępna na platformie komercyjnej. Tym samym w oczekiwaniu długoterminowych efektów konkursu ABM wydaje się, że obecnie optymalnym sposobem zaadresowania niezaspokojonych potrzeb pacjentów hematologicznych jest dostęp do zarejestrowanych produktów komercyjnych CAR-T w ramach programów lekowych NFZ.<sup>54</sup>

### Ostra białaczka szpikowa (AML)

Ostra Białaczka Szpikowa (AML – Acute Myeloid Leukemia; ostra białaczka mieloblastyczna; ICD-10: C92.0) stanowi grupę, obecnie ponad 20, zbliżonych nowotworów hematologicznych będących bezpośrednim zagrożeniem życia chorego. Przebieg naturalny AML jest ciężki i ostatecznie prowadzi do zgonu chorego w ciągu 2-3 miesięcy. Ostra białaczka szpikowa jest szybko postępującą chorobą, której obraz kliniczny zależy m.in. od profilu cytogenetycznego i wieku chorych. Nieleczona prowadzi do śmierci w ciągu tygodni. Szczególnie złe rokowanie dotyczy pacjentów

---

<sup>54</sup> [KBSB position paper U7.pdf \(innowo.org\)](#)



z opornością lub nawrotem choroby.<sup>55</sup> Ostra białaczka szpikowa związana jest z różnymi nieprawidłowościami genetycznymi. Odkrycie wewnętrznej duplikacji w genie FLT3 było znaczącym krokiem w procesie zrozumienia genetycznego tła AML. Występowanie niektórych mutacji, w tym m.in. właśnie FLT3, znacznie pogarsza rokowanie pacjenta. Nawet pacjenci leczeni nie przeżywają dłużej niż kilka miesięcy. Wzrost zachorowalności następuje z wiekiem. AML stanowi najczęstszą ostrą białaczkę u dorosłych, szczególnie wśród chorych w wieku podeszłym, przy medianie wieku chorych z AML wynoszącej 65 lat.<sup>56</sup>

W oparciu o dane NFZ, liczbę chorych na AML w Polsce oszacowano na 4,2 tys., a współczynnik chorobowości rejestrowanej w przeliczeniu na 100 tys. wynosił 10,9. Większa liczba zachorowań obserwowana jest wśród mężczyzn niż kobiet. Należy zaznaczyć, iż AML dotyka około 1 na 10 tys. osób. Zachorowalność tego rzędu znajduje się poniżej granicy, według której chorobę uznaje się za rzadką, tj. schorzenie występujące nie więcej niż u 5 na 10 tys. osób.<sup>57</sup>

Objawy obserwowane u chorych na AML, takie jak zmęczenie, osłabienie, duszność, utrata pamięci, krwawienia i częste infekcje oraz działania niepożądane chemioterapii powodują ograniczenie ich sprawności i mają znaczny wpływ na jakość życia chorych. AML charakteryzuje się występowaniem oporności na leczenie oraz wysokim odsetkiem nawrotów, dlatego szczególnie istotne jest wprowadzenie terapii, które zredukują ich liczbę. AML powoduje znaczne obciążenie zdrowotne, społeczne i ekonomiczne chorego, wynikające z uciążliwych objawów choroby, przyczyniających się do wysokich kosztów terapii i opieki nad chorymi. Istotna jest także kwestia obciążenia finansowego płatnika publicznego, tj. kosztów związanych z hospitalizacją podczas farmakoterapii czy przeszczepieniem szpiku kostnego. Konieczność terapii i częstego monitorowania chorych oraz obecność objawów ograniczających ich prawidłowe funkcjonowanie, powoduje, iż chorzy nie są zdolni do pracy, a nierzadko wymagają stałej opieki z powodu choroby.

Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce cechują się ograniczoną skutecznością, gdyż oczekiwany czas przeżycia chorych nadal pozostaje na bardzo niskim poziomie. Pomimo możliwości zastosowania różnych schematów chemioterapii, u chorych na AML z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową nadal istnieje niezaspokojona potrzeba wdrożenia bardziej skutecznych i mniej toksycznych metod leczenia. Obecnie w Polsce chorzy z oporną lub nawrotową AML z mutacją FLT3 nie mają dostępu do żadnego leczenia celowanego molekularnie, a rokowanie w tej populacji chorych jest niekorzystne przy niewielkich szansach na trwałe wyleczenie. Zgodnie z decyzją Ministra Zdrowia w opublikowanym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, uwzględniona została substancja czynna midostauryna, która od 1 maja 2021 roku jest refundowana m.in. w leczeniu nowo rozpoznanej

---

<sup>55</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Wierzbowska A., Ostra białaczka szpikowa w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020, 1-15

<sup>56</sup> Budziszewska, B.K., Więckowska, B., Lech-Marańda, E., i in., Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009-2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych – baza analiz systemowych i wdrożeniowych”, Hematologia 2017, 8 (2): 89-104.

<sup>57</sup> Europejska Agencja Leków, Public summary of opinion on orphan designation. Gilteritinib for the treatment of acute myeloid leukaemia. EMA/846386/2017, 2018.

ostrej białaczki szpikowej FLT3.<sup>58</sup> W ciągu ostatnich dziesięcioleci nie wprowadzono nowych opcji terapeutycznych, które istotnie wpłynęły na poprawę stanu chorych z oporną lub nawrotową białaczką szpikową.

### Leczenie gilteritynibem chorych na ostrą białaczką szpikową z mutacją FLT3

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego, gilteritynib jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów. Stanowi pierwszą terapią dedykowaną dorosłym chorym ze zdiagnozowaną pierwotną ostrą białaczką szpikową lub ostrą białaczką szpikową wtórną po zespole mielodysplastycznym, u których wystąpiła oporność na leczenie lub nawrót, z mutacją genu FLT3.<sup>59</sup> Podstawą dopuszczenia do obrotu gilteritynibu przez Europejską Agencję Leków był fakt, że pacjenci z AML z mutacją FLT3, u których nastąpił nawrót choroby lub nie nastąpiła poprawa stanu zdrowia po zakończeniu leczenia, mają niekorzystne rokowania, a opcje leczenia są ograniczone. Wykazano skuteczność gilteritynibu w wydłużaniu życia pacjentów w porównaniu z innymi rodzajami leczenia przeciwnowotworowego. Działania niepożądane związane ze stosowaniem gilteritynibu określono jako typowe dla tej klasy leków i uznano je za możliwe do opanowania. Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania gilteritynibu przewyższają ryzyko i może być on dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej. Ze względu na fakt, iż chorobę AML uznano za rzadko występującą, w dniu 17 stycznia 2018 roku gilteritynib uznano za lek sierocy, stosowany w rzadkich chorobach. Obecnie, terapia gilteritynibem jest refundowana publicznie dla pacjentów w 17 krajach Unii Europejskiej.

Gilteritynib to nowy, wysoce selektywny, doustny inhibitor kinazy tyrozynowej (drugiej generacji) do leczenia nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów z mutacją FLT3. Lek dostępny jest w postaci tabletek, możliwy do stosowania w warunkach domowych, bez konieczności hospitalizacji, w przeciwieństwie do chemioterapii, zwiększa komfort leczenia i bezpieczeństwo dla pacjenta.<sup>60</sup> Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego ADMIRAL mediana całkowitego przeżycia wyniosła 9,3 miesiąca w przypadku gilteritynibu (n = 247) w porównaniu z 5,6 miesiąca w przypadku chemioterapii ratunkowej (n = 124). Leczenie gilteritynibem wiązało się z 36% zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu z chemioterapią ratunkową. Gilteritynib ponad 2-krotnie zwiększył przeżycie po 12 miesiącach - 37,1% w porównaniu z 16,7% w chemioterapii ratunkowej. 34% pacjentów osiągnęło całkowitą remisję (CR) i całkowitą remisję z częściową regeneracją hematologiczną (CRh) 15,3% w chemioterapii ratunkowej. Gilteritynib zwiększa szanse na uzyskanie remisji, przeszczepienie komórek krwiotwórczych i wyleczenie, ale

---

<sup>58</sup> DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.32, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, link: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2021/32/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/32/akt.pdf)

<sup>59</sup> Charakterystyka produktu leczniczego gilteritynib.

<sup>60</sup> Pharmacokinetic Profile of Gilteritinib: A Novel FLT-3 Tyrosine Kinase Inhibitor: Angela Joubert James, Catherine C. Smith, Mark Litzow, Alexander E. Perl, Jessica K. Altman, Dale Shepard, Takeshi Kadokura, Kinya Souda, Melanie Patton, Zheng Lu, Chaofeng Liu, Selina Moy, Mark J. Levis & Erkut Bahceci *Clinical Pharmacokinetics*, volume 59, pages 1273–1290 (2020).

również przedłużenie życia – ponad 2-krotnie więcej pacjentów w porównaniu do chemioterapii ratunkowej przeżyje rok od rozpoczęcia terapii.<sup>61</sup>

Należy podkreślić, że gilterytynib jest wymieniany wśród priorytetów polskiej hematologii . Umożliwienie dostępu do leczenia gilterytynibem w ramach refundacji, przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3 oraz poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co również jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych). Ponadto, w dobie pandemii COVID-19 szczególnego znaczenia nabiera fakt, że gilterytynib występuje w postaci tabletek i może być przyjmowany w warunkach domowych. Jest to niezwykle istotne zważywszy na utrudniony dostęp pacjentów do leczenia, w tym hematologicznego oraz obniżoną odporność pacjentów hematologicznych. Co więcej, zastosowana terapia wpłynie na obniżenie kosztów towarzyszących terapii, szczególnie kosztów hospitalizacji. Należy mieć na uwadze, że ze względu na szczególnie niekorzystne rokowanie w populacji chorych, u których zdiagnozowano AML, pacjent z AML może polegać tylko na systemowych rozwiązaniach w tym zakresie.<sup>62</sup>

## Zakażenia cytomegalowirusem (CMV)

### Letermovir w profilaktyce zakażeń cytomegalowirusem (CMV)

Ośrodki prowadzące allogeniczne przeszczepienia szpiku w toku leczenia nowotworów krwi wciąż czekają na finansowanie nowoczesnej profilaktyki zakażeń CMV. Chorzy kwalifikowani do takiego przeszczepienia często wcześniej otrzymali obciążające i kosztowne leczenie onkologiczne, a powodzenie przeszczepienia szpiku (też bardzo kosztownego) jest dla nich szansą na powrót do zdrowia, aktywności społecznej i zawodowej. Eksperci kliniczni podkreślają, że infekcja CMV zwiększa 20-krotnie ryzyko zgonu w okresie 60 dni po przeszczepieniu. Nie mają też wątpliwości, że stosowanie profilaktyki CMV za pomocą letermowiru wpływa na poprawę rokowania, zmniejszenie liczby powikłań i hospitalizacji, czyli zmienia standard opieki nad tymi ciężko chorymi ludźmi umożliwiając przesunięcie w kierunku opieki ambulatoryjnej, tak jak dzieje się to w krajach europejskich, spośród których 19 finansuje taką profilaktykę CMV.

W Polsce ośrodki prowadzące leczenie niecierpliwie czekają na pozytywne rozstrzygnięcie Ministra Zdrowia w sprawie finansowania profilaktyki. Pacjenci pozyskali informacje od producenta,

---

<sup>61</sup> Perl A.E., Martinelli G., Cortes J.E., I in., Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *New England Journal of Medicine*, 2019 381(18), 1728-1740

<sup>62</sup> Ostra białaczka szpikowa z mutacją FLT3 – wywiad z prof. dr hab. Lidią Gil, kierownik Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, link: <https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/4445-ostra-bialaczka-szpikowa-z-mutacja-flt3-prof-dr-hab-lidia-gil>; Przewlekłe białaczki – refundacje potrzebne od zaraz – wypowiedź Prof. Dr hab. n. med. Iwona Hus, Prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, link: <https://www.warsawpress.com/przewlekle-bialaczki-refundacje-potrzebne-od-zaraz/>; Raport: postęp terapeutyczny – szansa dla pacjentów. Wyzwanie dla systemu. Perspektywa czasu pandemii COVID-19; [https://medycznaracjastanu.pl/wp-content/uploads/2021/05/RAPORT\\_MRS\\_POSTEP-TERAPEUTYCZNY-%E2%80%93-SZANSA-DLA-PACJENTOW.-WYZWANIA-DLA-SYSTEMU.-PERSPEKTYWA-CZASU-PANDEMII-COVID-19-1.pdf](https://medycznaracjastanu.pl/wp-content/uploads/2021/05/RAPORT_MRS_POSTEP-TERAPEUTYCZNY-%E2%80%93-SZANSA-DLA-PACJENTOW.-WYZWANIA-DLA-SYSTEMU.-PERSPEKTYWA-CZASU-PANDEMII-COVID-19-1.pdf)

że zaproponował on najniższą w Europie cenę i zaproponował zwrot kosztów w każdym przypadku nieskuteczności profilaktyki w refundowanym wskazaniu.

### Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)

W ramach Europejskiego Planu Zwalczenia Raka wspierane będą wysiłki państw członkowskich zmierzające do rozszerzenia zakresu rutynowych szczepień dziewcząt i chłopców przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego w celu wyeliminowania raka szyjki macicy i innych HPV zależnych chorób. Celem jest zaszczepienie co najmniej 90% populacji docelowej dziewcząt w UE oraz znaczne zwiększenie liczby szczepień chłopców do 2030 r. Polska jest jedynym krajem europejskim, który nie posiada narodowego programu szczepień przeciwko HPV. Harmonogram, wprowadzonej Ustawą w lutym 2020 r., Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO) zakłada rozpoczęcie szczepień dla dziewczynek w 2021 r. a następnie chłopców. W ustawie o NSO określony cel: „do końca 2028 r. zaszczepimy przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)”. Zdaniem ekspertów, aby powstała odporność zbiorowiskowa, w przypadku szczepień realizowanych jedynie wśród dziewcząt, poziom zaszczepienia przeciwko HPV powinien wynosić powyżej 80%. W przypadku przewidywanego niższego poziomu zaszczepienia rekomendowane jest prowadzenie szczepień zarówno wśród dziewcząt, jak i chłopców od początku realizacji programu. O ile decyzja o finansowaniu szczepień przeciwko HPV została podjęta, resort zdrowia wskazuje, że nie ma jednoznacznej decyzji w sprawie modelu, w jakim szczepienia te będą finansowane. Jedną z opcji rozważanych przez Ministerstwo Zdrowia jest refundacja i dystrybucją szczepionek w aptece, tak jak ma to miejsce w przypadku leków. Jak wskazują dane z krajów europejskich, które ponad dekadę temu wprowadziły szczepienia przeciwko HPV, takie rozwiązanie obowiązuje jedynie w 3 krajach (Bułgaria, Grecja, Francja) i prowadzi do bardzo niskiego odsetka zaszczepionych nastolatków (21-28%). Refundacja apteczna nie pozwoli na osiągnięcie wyznaczonego w Ustawie o NSO celu. Eksperci są zgodni, aby szczepienia przeciwko HPV przyniosły efekty zdrowotne musi zostać osiągnięty wysoki poziom zaszczepienia. Aby tak się stało szczepienia przeciwko HPV powinny być realizowane w ramach narodowego programu o charakterze populacyjny i powinny być w pełni finansowane przez Państwo. Realizacja szczepień przeciwko HPV powinna mieć miejsce w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej, według modelu organizacyjnego aktualnie obowiązującego w przypadku szczepień realizowanych w ramach Programu Szczepień Ochronnych, który zapewnia wysoki poziom zaszczepienia.

#### KONTAKT:

Anna Jasińska – Rzecznik Medycznej Racji Stanu, tel. +48 734 439 122, e-mail: [jasinska@greencomm.pl](mailto:jasinska@greencomm.pl)

Anna Kowalska – PR&Digital Coordinator, tel. +48 734 460 791, e-mail: [kowalska@greencomm.pl](mailto:kowalska@greencomm.pl)

#### SPONSORZY/PARTNERZY:

abbvie

ANGELINI

astellas

AstraZeneca

IPSEN  
Innovation for patient care

Janssen  
Janssen-Cilag  
Janssen Pharmaceutica

MERCK

MSD

gsk

GILEAD