



Honorowy Patronat Ks. Kardynała Kazimierza Nycza

IV Spotkanie Rady Ekspertów ds. Onkologii Medycznej Racji Stanu

Wirtualna debata ekspercko-systemowa
1 lutego 2022 r., godz. 11.00 - 14.50

Informacja prasowa

Chorzy na nowotwory złośliwe powinni mieć zagwarantowany szybki i nielimitowany dostęp do profilaktyki, diagnostyki, terapii, rehabilitacji oraz opieki paliatywnej.

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. 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 UE. 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 dla 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.¹ 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”.² Europejski Cancer Plan proponuje działania na każdym kluczowym etapie choroby nowotworowej: profilaktyka, wczesne wykrywanie i diagnoza, leczenie i opieka oraz jakość życia.³

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%.⁴ Pomimo postępu w medycynie, strategii rządowych i europejskich dotyczących walki z rakiem, liczba pacjentów onkologicznych rośnie. Potwierdzają to wyniki raportu GUS "Zdrowie i ochrona zdrowia w 2020 roku". Nowotwory złośliwe stanowią narastający i bardzo poważny problem zdrowotny polskiego społeczeństwa. W 2018 r. zapadło na tę chorobę 163 tys. mieszkańców Polski (425 przypadków na 100 tys. ludności – to więcej o 5 przypadków na 100 tys. ludności niż w 2017 r.).⁵ W 2020 r. w Polsce zmarło ok. 477 tys. osób ogółem, w tym w wyniku chorób nowotworowych zmarło ok. 109 tys. osób.⁶ Według 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. Onkolodzy apelują, aby się szczepić przeciwko COVID-19 oraz nie unikać wizyt w placówkach w celu przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki, bądź leczenia w szpitalach onkologicznych w obawie przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.⁷ Niezaszczepieni chorzy w trakcie leczenia onkologicznego mają dwukrotnie wyższe ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 wymagającego hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii w porównaniu ze zdrowymi osobami. Dodatkowo ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 wymagającego hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii jest w tej grupie 2,4 razy większe, a umieralność 2,3 razy większa niż u zdrowych osób. Chorzy na nowotwory hematologiczne mieli większe ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 niż chorzy na nowotwory lite. Badanie to potwierdza zagrożenie związane z infekcją COVID-19 dla niezaszczepionych pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne.⁸ W trakcie pandemii znacząco zwiększył się dług onkologiczny. Tymczasem opóźnienie w postawieniu właściwej diagnozy o 5-6 miesięcy przekłada się na o 30 proc. gorsze wyniki w terapii nowotworów.⁹ Pandemia COVID-19 spowolniła zmiany w ramach realizacji Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO) – czyli programu na lata 2020-2030 wprowadzającego kompleksowe zmiany w polskiej onkologii. Celem nadrzędnym NSO jest wzrost odsetka osób przeżywających 5 lat od zakończenia terapii onkologicznej, a także zwiększenie wykrywalności

¹ https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/cancer_pl

² https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/events/ev_20200204_en

³ https://ec.europa.eu/poland/news/200204_cancer_pl

⁴ http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf

⁵ <https://www.politykazdrowotna.com/80508,coraz-wiecej-osob-choruje-na-nowotwory>

⁶ <https://zdrowie.interia.pl/zdrowie/nowotwory/news-te-nowotwory-w-polsce-najczesciej-koncza-sie-smiercia-objawy,nld,5774552>

⁷ 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/>

⁸ <https://www.termedia.pl/koronawirus/Chorzy-na-nowotwory-maja-dwukrotnie-wyzsze-ryzyko-ciezkiego-przebiegu-COVID-19,44755.html>

⁹ https://medicalpress.pl/system/ronie-dug-onkologiczny-w-wyniku-pandemii-opnienia-w-diagnostyce-to-gorsze-wyniki-leczenia_QVvJMggA1K/

nowotworów we wczesnych stadiach oraz poprawa jakości życia w trakcie i po ukończonym leczeniu.¹⁰ 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. Według Ministerstwa Zdrowia w 2021 r. refundacją objęto 68 nowych cząsteczkowskazań, w tym w zakresie onkologii - 32.¹¹ Należy podkreślić jednak fakt, że polscy chorzy czekają nadal na dostęp refundacyjny do nowych, mogących decydować o ich życiu terapii przeciwnowotworowych - zarówno jako refundacji nowych molekuł, jak i nowych wskazań refundacyjnych. Onkolodzy i pacjenci oczekują również dostosowania zapisów programów lekowych do zarejestrowanych wskazań w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Poniżej przedstawiono wybrane obszary terapeutyczne w aspekcie niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych pacjentów onkohematologicznych (nowotwory krwi) i pacjentów onkologicznych (guzy lite).

Spis treści

Nowotwory krwi.....	4
Lenalidomid i pomalidomid w terapii szpiczaka plazmocytoowego	4
Wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną w terapii ostrej białaczki szpikowej	4
Gilterytynin w terapii ostrej białaczki szpikowej.....	5
Luspatercept w terapii zespołów mielodysplastycznych	6
Terapia CAR-T skierowana na leczenie m.in. pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL).....	7
Guzy lite	9
Awelumab w terapii raka pęcherza moczowego	9
Enfortumab wedotin w terapii raka pęcherza moczowego.....	10
Irynotekan liposomowy w terapii raka trzustki	11
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w terapii raka nerki.....	12
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w terapii raka płuca	13
Terapia wirusowego zapalenia wątroby typu C, jako profilaktyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego	14
Wyzwania w opiece onkologicznej kobiet w Polsce – nowotwory ginekologiczne i rak piersi	15
Sacituzumab govitecan w terapii potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, triple-negative breast cancer)	19
Niraparyb w terapii raka jajnika	20
Dostarlimab w terapii raka endometrium (trzonu macicy)	21

¹⁰ Narodowa Strategia Onkologiczna. Ministerstwo Zdrowia <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna-nso>

¹¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>

Nowotwory krwi

Lenalidomid i pomalidomid w terapii szpiczaka plazmocytoowego

Szpiczak plazmocytoowy jest chorobą hematologiczną. Rozwija się wskutek nieprawidłowości w procesie przemian limfocytów B do komórki plazmatycznej. Przemiana nowotworowa plazmocytoów skutkuje ich niekontrolowanym rozrostem oraz wydzielaniem dużej ilości nieprawidłowych immunoglobulin. Szpiczak stanowi około 1-2% zachorowań na wszystkie nowotwory i jest trzecim najczęściej występującym nowotworem hematologicznym (ok. 10-15% wszystkich chorych hematologicznych). W leczeniu szpiczaka stosuje się schematy wielolekowe oparte o leki immunomodulujące i/lub inhibitory proteasomu i/lub przeciwciała monoklonalne (od 2 do 4 leków w terapii skojarzonej) w kilku liniach leczenia. Lepiej rokujący pacjenci są poddawani procedurze ASCT. W polskiej praktyce klinicznej w pierwszej linii stosowane są schematy oparte o bortezomib, a w drugiej oparte lenalidomid. IMiDs (lenalidomid i pomalidomid), to klasa lekowa, która stanowi podstawę schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Leki te cechuje nie tylko działanie antynowotworowe, ale też działanie immunomodulacyjne. Są to leki doustne, a więc są wygodne w podawaniu, pozwalają na terapię domową, a pandemia COVID-19 wyraźnie pokazała, jak jest to ważny aspekt terapii. Dzięki kojarzeniu z lekami innych klas, takich jak inhibitory proteasomów, czy przeciwciała monoklonalne, można uzyskać efekt synergistyczny, co zostało wykazane w licznych badaniach. Lenalidomid stał się prawie na całym świecie standardem leczenia 1. linii szpiczaka plazmocytoowego, a pomalidomid jest standardem leczenia w kolejnych liniach. Pomalidomid jest podstawą schematów stosowanych w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego, np. PVd i EloPd. Potwierdzają to zalecenia krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych, takich jak: ESMO, czy Polskiej Grupy Szpiczakowej. Pomalidomid przez wielu hematologów traktowany jest, jako lek z wyboru po wcześniejszym wykorzystaniu lenalidomidu. Zastosowanie pomalidomidu po lenalidomidzie pozwala na utrzymanie pacjenta w opcji terapii doustnej, zapewniającej wygodę leczenia domowego, bez konieczności częstych wizyt w szpitalu i utrzymanie jakości życia. Skojarzenie pomalidomidu z bortezomibem jest pożądanym schematem terapeutycznym dla polskich pacjentów dlatego, że pomalidomid i bortezomib reprezentują dwie różne klasy terapeutyczne: klasę immunomodulatorów oraz klasę inhibitorów proteasomów; skojarzenie leków tych dwóch klas pozwala uzyskać efekt synergistyczny. Dodatkowo schemat PVd stanowi stosunkowo małe obciążenie dla systemu. Jest to schemat, którego podawanie można ograniczyć do wizyt ambulatoryjnych (bortezomib podawany podskórnie). Stanowi wygodną i tańszą dla systemu alternatywę dla schematów opartych o leki podawane w infuzji dożylniej.

Wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną w terapii ostrej białaczki szpikowej

Od kilku lat sytuacja pacjentów hematologicznych ulega sukcesywnej poprawie. W mijającym roku udostępniono pacjentom kolejne innowacyjne terapie. Jednym z przykładów kompleksowego podejścia do leczenia pacjentów jest przewlekła białaczka limfocytowa, którą dzięki kolejnym decyzjom Ministra Zdrowia przewlekłą białaczkę limfocytową leczymy na międzynarodowym poziomie i podążamy za najnowszymi standardami. Kolejnym wyzwaniem jest natomiast ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia, AML), która cechuje się najgorszymi wskaźnikami przeżywalności spośród wszystkich białaczek. Ostra białaczka szpikowa jest najczęstszym typem ostrej białaczki u dorosłych i stanowi ok. 40% wszystkich zachorowań na białaczkę. Jest to jeden z najbardziej agresywnych nowotworów układu krwiotwórczego, który nieleczony doprowadza do zgonu w przeciągu 2-3 miesięcy. Bardzo trudne w prowadzeniu pacjentów z AML jest to, że jest to długie leczenie, wiąże się – zwłaszcza w terapii intensywnej – z długimi pobytami w szpitalu. To jest też leczenie związane ze śmiertelnością i to znaczącą, na każdym etapie leczenia. Przyczyna umieralności jest różna: mogą być to powikłania po leczeniu, ale to często jest oporna choroba albo jej

wznowa.¹² Stosowane obecnie w Polsce opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do standardowej intensywnej chemioterapii są istotnie ograniczone. Pacjenci niekwalifikujący się do intensywnej chemoterapii mają niewiele opcji terapeutycznych, a obecny standard leczenia – leki hipometylujące (azacytydyna i decytabina) oraz niskodawkowa cytarabina (LDAC) mają ograniczoną skuteczność. 50 proc. pacjentów z AML nie kwalifikuje się do intensywnego leczenia chemioterapią z intencją przeszczepienia, z uwagi na wiek lub stan zdrowia. Tacy pacjenci leczeni są w celu wydłużenia życia. Ich rokowania są bardzo złe i pozostaje im niewiele czasu do przeżycia. AML jest chorobą, która postępuje bardzo szybko, a opóźnienie leczenia może w sposób znaczący zwiększyć ryzyko śmierci. Istnieje zatem uzasadniona potrzeba zwiększenia dostępności do nowoczesnych i skutecznych leków, takich jak wenetoklaks. Terapia lekiem wenetoklaks, w skojarzeniu z azacytydyną uzyskała pozytywną decyzję Komisji Europejskiej o rejestracji do stosowania u pacjentów z wcześniej nieleczonej ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii (decyzja KE z 19 maja 2021 r.). O dużym potencjale klinicznym wnioskowanej terapii stanowi fakt, iż Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) już w styczniu 2016 r. oraz lipcu 2017 r. przyznała wenetoklaksowi status terapii przełomowej w leczeniu AML (breakthrough therapy), a w listopadzie 2018 r. dokonała przyspieszonej rejestracji w leczeniu dorosłych z nowo zdiagnozowaną AML w wieku 75 lat i więcej lub niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii.¹³ Status terapii przełomowej przyznawany jest interwencjom charakteryzującym się znacznymi korzyściami klinicznymi (pomimo dostępności jedynie wstępnych danych klinicznych) w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych, dedykowanych poważnym lub zagrażającym życiu schorzeniom. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (ESMO, ASH, NCCN) u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii, terapię wenetoklaksem z azacytydyną wskazują jako opcję preferowaną. Terapia wenetoklaksem z azacytydyną jest również rekomendowana do finansowania ze środków publicznych agencji HTA z wielu państw, w tym brytyjski NICE, australijski PIBAC i kanadyjski CADITH. Zastosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną u blisko 70 proc. pacjentów prowadzi do remisji choroby. U blisko połowy chorych remisja uzyskiwana jest już po 1 cyklu terapii. Terapia wenetoklaksem z azacytydyną w pierwszej linii leczenia zwiększa również prawdopodobieństwo uzyskania głębokich remisji. Dodanie wenetoklaksu do azacytydyny ponad 3-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania negatywizacji choroby resztkowej (MRD-), która polega na całkowitym lub prawie całkowitym wyeliminowaniu zmienionych nowotworowo komórek. Tymczasem, uzyskanie remisji całkowitej i eliminacja choroby resztkowej pozwala na dalszą terapię z intencją wyleczenia (poprzez przeszczepienie szpiku).

Gilterytynib w terapii ostrej białaczki szpikowej

Ostra białaczka szpikowa jest nowotworem krwi o gwałtownym przebiegu. Choroba spełnia wszystkie warunki, aby uznać ją za chorobę rzadką. Dotyka pacjentów w każdym wieku, jednak to właśnie wiek jest jednym z głównych czynników ryzyka. Bez szybkiej diagnozy i włączenia właściwej terapii pacjent cierpiący na AML może umrzeć w ciągu kilku tygodni od wystąpienia pierwszych objawów. Dzisiejsza wiedza medyczna pozwala nam na wyróżnienie kilku podtypów AML ze względu na mutacje występujące w genomie pacjentów, co z kolei otworzyło możliwość zmiany podejścia do leczenia tych chorych. W ciągu

¹² Świat Lekarza, rozmowa z prog. Lidia Gil, To absolutnie przełomowe leczenie, str. 10.

¹³ Seymour JF, Döhner H, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Castillo TB del, Al-Ali HK, Falantes J, i in. (2017) Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer* 17(1):852, Griffiths EA, Carraway HE, Chandhok NS, Prebet T. (2020) Advances in non-intensive chemotherapy treatment options for adults diagnosed with acute myeloid leukemia. *Leukemia Research* 91:106339, Guo Y, Liu B, Deng L, Qiao Y, Jian J. (2020) The efficacy and adverse events of venetoclax in combination with hypomethylating agents treatment for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hematology* 25(1):414–423.

ostatnich kilku lat doszło do szeregu zmian w zakresie możliwości terapeutycznych dla pacjentów z AML – pojawiły się nowe leki celowane, ukierunkowane molekularnie. W UE zarejestrowanych jest 7 leków do stosowania w tym obszarze, w Polsce refundowany jest jedynie jeden z nich. Midostauryna, jest podawana w połączeniu z chemioterapią u pacjentów wysokiego ryzyka, którzy stanowią około 30 proc. chorych na ostrą białaczkę szpikową. W przypadku nawrotu choroby, pacjenci ci mogą korzystać jedynie z chemioterapii, ponieważ lek, który mógłby zapewnić skuteczną kontynuację leczenia nie jest finansowany ze środków publicznych. Lek ten – gilterytynib, to lek doustny, który stosuje się u pacjentów z chorobą nawrotową i oporną z mutacją FLT3. Lek wykazuje większą skuteczność względem chemioterapii (zwiększa całkowite przeżycie, większa liczba pacjentów odpowiada na leczenie, w badaniach wykazał dwukrotnie więcej całkowitych remisji). Populacja takich pacjentów wynosi ok. 80-100 rocznie.

Luspatercept w terapii zespołów mielodysplastycznych

Zespoły mielodysplastyczne należą do nowotworowych chorób rzadkich, które transformują do ostrej białaczki szpikowej. To nowotwór szpiku, który produkuje komórki dysplastyczne, stąd nazwa zespoły dysplastyczne (ang. MDS myelodysplastic syndrome). W Polsce rocznie ok. 1 500 osób ma rozpoznany zespół mielodysplastyczny. Zespoły mielodysplastyczne to trudne do leczenia nowotwory krwi. Pierwszą linią leczenia u części chorych na MDS są czynniki wzrostu stymulujących erytropoezę. U chorych, u których erytropoetyna nie jest skuteczna, nie ma nic w zamian. Warto też pamiętać, że odpowiedź na to leczenie utrzymuje się około 1-2 lat, potem pojawia się pytanie, co dalej? Dla wielu pacjentów jedynym leczeniem jest przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych (KKCz), wielu z nich staje się uzależnionych od transfuzji KKCz. Pacjenci wymagają regularnych przetoczeń. Początkowo co kilka miesięcy, a potem nawet co miesiąc co prowadzi do przeładowania żelazem i w konsekwencji prowadzi do incydentów kardiologicznych, rozwoju cukrzycy, marskości wątroby oraz skrócenia przeżycia pacjentów. Ponadto konieczność regularnych przetoczeń KKCz wpływa na obniżenie jakości życia (konieczność całonocnej hospitalizacji). Pacjenci oczekują na udostępnienie leku o nowym mechanizmie, który jako jedyny może być stosowany w tej populacji chorych. Luspatercept jest pierwszą skuteczną terapią w zespołach mielodysplastycznych. Stosowanie leku luspatercept pozwala uzyskać niezależnie się od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Dzieje się tak, aż u ok 40 % pacjentów. Wobec deficytowego zaopatrzenia w krew i świadomości zagrożeń leczenia transfuzjami w chorobach przewlekłych, także w czasie pandemii koronawirusa, dostęp do leków obniżających zużycie krwi jest bardzo ważny. Luspatercept przynosząc korzyści klinicznie jednocześnie daje możliwość przesunięcia KKCz dla chorych, dla których przetoczenia są jedyną dostępną terapią. U chorych zależnych od transfuzji KKCz stosowanie luspaterceptu powoduje średnie zmniejszenie zużycia koncentratu krwinek czerwonych o ok. 25%, co przekłada się na 9 jednostek KKCz rocznie na pacjenta (4 litry krwi). Luspatercept jest rekomendowany u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie ESA lub do takiego leczenia się nie kwalifikują w wytycznych klinicznych PTOK, NCCN i ESMO. Lek był też umieszczony w pierwszym wykazie leków o wysokim poziomie innowacyjności, przygotowanym przez AOTMiT. Obecnie w Polsce w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) jest leczonych z powodzeniem kilkunastu pacjentów. Ok 120 pacjentów czeka co roku na tą szansę.

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów opublikowało w 2021 r. raport pt. "Krew: lek, wartość, zasób. Aktualne wyzwania i potrzeby związane z przetoczeniami krwi w chorobach przewlekłych." analizujący aktualne wyzwania i potrzeby związane z przetoczeniami krwi w chorobach przewlekłych.¹⁴

¹⁴ Krew: lek, wartość, zasób. Aktualne wyzwania i potrzeby związane z przetoczeniami krwi w chorobach przewlekłych. <https://ihit.waw.pl/aktualnosci/prezentujemy-raport-pt-krew-lek-wartosc-zasob>

Biologicznego i medycznego znaczenia krwi nie można przecenić. Jest unikatowa. Pomimo wysiłków wielu zespołów badawczych, nie udało się jak dotąd opracować krwi syntetycznej. Jedynym źródłem krwi jest człowiek. Wiele chorób wymaga leczenia krwią. W 2019 r. aż 64% przetoczeń krwi pełnej i koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) stanowiły transfuzje związane z procedurami medycznymi, a 36% przetoczeń krwi było związanych z procedurami chirurgicznymi. Polski raport analizuje dostępne dane, pokazuje perspektywę stosowania leków ograniczających transfuzje oraz rekomenduje rozwiązania optymalizujące zarządzanie krwią. Przetoczenia krwi, zwłaszcza w sytuacji uzależnienia od przetoczeń stanowią poważne obciążenie dla budżetu systemu opieki zdrowotnej. W 2019 r w lecnictwie zużyto 1178,3 tys. jednostek koncentratu krwinek czerwonych u 287, 6 tysięcy chorych. Łączne koszty związane z transfuzjami krwinek czerwonych wynoszą co najmniej 300 milionów PLN rocznie. Uzależnienie od przetoczeń może ponad dwukrotnie zwiększyć koszty opieki w porównaniu z kosztami leczenia pacjentów niezależnych od transfuzji. Nowe technologie lekowe, takie jak luspatercept są szansą na ograniczenie przetoczeń.

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 nieleczone 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). Utańczyło 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. 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.

Pierwsi polscy pacjenci uzyskali możliwość dostępu do terapii CAR-T- aksykabtagen cyloleucel w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) na przełomie 2019 i 2020 roku, a wyniki leczenia są bardzo dobre. Terapia ta udostępniona została 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 i refundacja publiczna, a to się jeszcze nie stało. Polska należy wciąż do nielicznej już grupy krajów Unii Europejskiej, w których CAR-T w terapii chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) nie jest refundowana publicznie, skutkiem czego polscy pacjenci nie mają do nich dostępu. Pomimo starań ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii oraz organizacji pacjentów proces refundacyjny dedykowany technologiom CAR-T w tych wskazaniach wciąż trwa. Ministerstwo Zdrowia zdecydowało się na klasyczną ścieżkę polegającą na wdrożeniu adekwatnego programu lekowego. Przedmiotowe wnioski refundacyjne zostały złożone i są procedowane. W pierwszym kwartale 2021 r. 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. 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 wątpienia 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. W dniu 26 sierpnia 2021 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zakończyła prace związane z utworzeniem wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej i przekazała ww. wykaz Ministrowi Zdrowia. W wykazie AOTMiT zarekomendowała pozytywnie terapie CAR-T lekiem aksykabtagen cyloleucel we wskazaniach: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego u osób dorosłych oraz pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego u osób dorosłych.¹⁵ W dniu 29 października 2021 r. Ministerstwo Zdrowia opublikowało finalną listę technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej, na której znalazły się terapie CAR-T, w tym aksykabtagen cyloleucel w dwóch wskazaniach: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego u osób dorosłych oraz pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego u osób dorosłych.¹⁶ Publikując ten wykaz Ministerstwo Zdrowia uznało zasadność refundacji terapii CAR-T - aksykabtagen cyloleucel w wymienionych wskazaniach w Polsce. Klinicyści i pacjenci czekają teraz na decyzje Ministra Zdrowia w zakresie refundacji publicznej terapii CAR-T, w zakresie leku aksykabtagen cyloleucel, analogicznie jak zdecydowano w przypadku refundacji publicznej pierwszej terapii CAR-T w Polsce – tisagenlecleucel we wrześniu 2021 r. we wskazaniu: terapia pacjentów w wieku do 25 lat z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B.

Guzy lite

Awelumab w terapii raka pęcherza moczowego

Rak pęcherza moczowego należy do najczęściej występujących nowotworów u starszych osób. Jest także 2. pod względem występowania nowotworem urologicznym oraz 4. najczęściej występującym nowotworem wśród mężczyzn i 8. wśród kobiet. Zachorowalność na raka pęcherza wzrasta wraz z wiekiem – ok. 60% pacjentów przekroczyło 65. rok życia. Niestety, aż 1/3 chorych na ten nowotwór umiera. Przewiduje się także, że liczba zachorowań na raka pęcherza wzrośnie w ciągu najbliższych 10 lat o 25% i wyniesie w 2029 roku ok. 11 500 przypadków. Rak pęcherza jest indukowany poprzez silne kancerogeny – nowotwory takie są dobrym celem do leczenia immunoterapią. Nowoczesne leki immunologiczne poprawiają rokowanie chorych i wydłużają ich życie. W ciągu ostatnich kilku lat nastąpił przełom terapeutyczny w tej dziedzinie

¹⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/wykaz-tlk>

¹⁶ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologie-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej>

w postaci rejestracji przez Europejską Agencję Leków (EMA) terapii immunologicznych, mających zastosowanie w leczeniu zarówno pierwszej linii raka pęcherza (awelumab w leczeniu podtrzymującym, pembrolizumab u pacjentów z przeciwwskazaniami do cisplatyny), jak i kolejnych linii (pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab). U pacjentów w zaawansowanym stopniu choroby lub z przerzutami do innych narządów, jedyną możliwością postępowania jest paliatywne leczenie onkologiczne, którego celem jest maksymalne wydłużenie życia chorych oraz zapewnienie jak najlepszej jakości ich życia. Ta forma terapii oparta jest przede wszystkim na stosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii połączonej z terapią podtrzymującą awelumabem. Awelumab to pierwszy lek zarejestrowany w leczeniu podtrzymującym w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, u pacjentów, którzy odpowiedzieli na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.¹⁷ Jest on jednocześnie jedynym lekiem immuno-onkologicznym stosowanym w pierwszej linii leczenia raka pęcherza moczowego, który wpłynął w populacji ogólnej (bez względu na poziom ekspresji PD-L1) na istotną poprawę całkowitego przeżycia, w porównaniu z leczeniem opartym wyłącznie na chemioterapii zawierającej pochodne platyny. W badaniu rejestracyjnym wykazano, że mediana całkowitego czasu przeżycia w grupie pacjentów leczonych terapią podtrzymującą awelumabem wynosiła 22 miesiące i była o 7,5 miesiąca większa w porównaniu z grupą pacjentów, którzy nie otrzymywali tego leku. Mimo dużej częstotliwości występowania raka pęcherza moczowego i przewidywanego wzrostu zachorowalności na ten typ nowotworu, sytuacja chorych nie jest dobra. Niestety, nawet 15-25% przypadków raka pęcherza moczowego wykrywanych jest w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym. 5-letnie przeżycie u pacjentów ze stadium zaawansowanym choroby wynosi jedynie 5%. Aby zmienić ten stan rzeczy, konieczna jest poprawa ścieżki diagnostycznej raka pęcherza moczowego, która w Polsce potrafi być bardzo długa z powodu niespecyficzných objawów, ograniczonego dostępu do podstawowych badań diagnostycznych oraz długiego czasu oczekiwania na wizytę u specjalisty (urologa lub onkologa). Kluczowe jest odpowiednio wczesne wykrycie raka pęcherza moczowego, dające największe szanse na wyleczenie choroby. Środowisko medyczne od dawna postuluje wprowadzenie kompleksowej opieki onkologicznej dla pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego, podkreślając, że warunkiem powodzenia terapii jest współpraca urologów z onkologami i radioterapeutami. Kolejną kwestią jest dostęp do innowacyjnego leczenia dla chorych. W Polsce, pomimo rejestracji nowych leków, nie utworzono dedykowanego programu lekowego dla pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (co miało miejsce w przypadku raka prostaty czy nerki). Obecnie, ścieżka leczenia oparta jest na standardowej chemioterapii, która stosowana samoistnie, nie przynosi tak dobrych rezultatów. Dla porównania, na świecie immunoterapia w nowotworze pęcherza moczowego, pozwalająca wydłużyć życie chorych, jest powszechnie stosowana już od 5 lat. Aktualnie, w Polsce jedyną możliwością zastosowania u pacjentów nierefundowanej terapii onkologicznej spoza katalogu terapii standardowych, jaką jest immunoterapia, jest prowadzenie jej w ramach Ratunkowego Dostępu do Terapii Lekowych (RDTL), który funkcjonuje z istotnymi ograniczeniami jedynie w pojedynczych ośrodkach onkologicznych w kraju. Pacjenci z mniejszych ośrodków, nieposiadających dostępu do procedury RDTL, nie mają szans na skorzystanie z immunoterapii. Wprowadzenie do refundacji innowacyjnego leczenia dla pacjentów z rakiem pęcherza moczowego byłoby odpowiedzią na dużą niezaspokojoną potrzebę medyczną w Polsce.

Enfortumab vedotin w terapii raka pęcherza moczowego

Rak pęcherza moczowego, mimo dużego zagrożenia jakie za sobą niesie jest jednym z tych, które w ostatnich latach można uznać za w pewien sposób zapomniane. Nowotwór ten może występować w każdym wieku, jednak najczęściej dotyka mężczyzn w wieku 50-80 lat. Jest drugim co do częstości

¹⁷ <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1214.htm>

występowania nowotworem układu moczowego. W ostatnim dziesięcioleciu zaobserwowano wzrost zachorowań na raka pęcherza moczowego o około 50%. Rak pęcherza moczowego zajmuje piąte miejsce pod względem częstości przyczyn zgonów spowodowanych nowotworami wśród mężczyzn. W ubiegłym roku pacjenci z zaawansowanym lub rozsiałym nowotworem pęcherza zyskali kolejną możliwość leczenia - enfortumab vedotin jest nową terapią przeznaczoną dla chorych, którzy już wykorzystali wszystkie dostępne opcje. Enfortumab vedotin może być stosowany w przypadku wcześniejszego niepowodzenia immunoterapii oraz chemioterapii opartej na platynie lub jeśli u pacjenta niewskazane jest zastosowanie chemioterapii jako kolejnej linii leczenia. Stosowanie leku znacząco korzystnie wpływa na całkowite przeżycie pacjentów oraz czas bez progresji choroby.¹⁸

Irynotekan liposomowy w terapii raka trzustki

Rak trzustki w Polsce jest przyczyną zaledwie 3% wszystkich diagnoz onkologicznych. Zajmuje 10. pozycję pod względem zachorowalności – rocznie raka trzustki rozpoznaje się u około 4 000 chorych, z tego aż u 2900 występują już przerzuty. Jednak pod względem przyczyn zgonów z powodu chorób nowotworowych rak trzustki zajmuje 6. pozycję. Jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów – szansę na 5-letnie przeżycie ma zaledwie 1-3% pacjentów, a rok od postawienia diagnozy przeżywa zaledwie 25 proc. chorych. Również w innych krajach UE np. w UK przeżywalność utrzymuje się na stałym poziomie od lat 70. ubiegłego wieku, a 10-letnia przeżywalność wynosi 1%. Ogromny postęp w zakresie rokowania dokonał się w ostatnich latach w wielu obszarach onkologii np. w przypadku niektórych postaci raka piersi, czy raka prostaty. Niestety rak trzustki pozostaje wciąż w czołówce raków o najgorszym rokowaniu. Takie dane uzasadniają pozycjonowanie raka trzustki jako nowotworu o znaczących, niezaspokojonych potrzebach. Fatalne rokowanie w raku trzustki związane jest także z faktem, iż budowa guza w raku trzustki jest odmienna od pozostałych: w guzie dominuje podścielisko łącznotkankowe, jest on stosunkowo słabo unaczyniony, co ogranicza penetrację leków do guza. W przypadku raka trzustki największe innowacje dotyczą form podawania chemioterapii, a nie wprowadzenia nowych leków. Nowotwór ten jest mało wrażliwy na terapie pobudzające do walki z rakiem układ immunologiczny czy tzw. terapie celowane. Ogromne różnice w chorobach onkologicznych dotyczą także dostępności do metod terapeutycznych. Ostatnie lata przyniosły znaczący postęp w dostępności do nowych terapii np. w raku piersi, czy w raku płuca. Dramatyczna sytuacja dotyczy niezmiennie pacjentów z rakiem trzustki. Pomimo fatalnego rokowania lekarze mają bardzo ograniczone możliwości terapeutyczne w tej chorobie. Poza dostępną chemioterapią, możliwości leczenia raka trzustki wciąż pozostają ograniczone. Na świecie dostępne są opcje terapii celowanej, takie jak inhibitory TRK dla pacjentów z fuzją NTRK. Dodatkowo, immunoterapia może być opcją dla pacjentów z chorobą o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej. Pacjenci z mutacjami germinalnymi BRCA mogą być kwalifikowani do leczenia inhibitorami PARP. Jednakże, biorąc pod uwagę wszystkie te opcje, tylko około 5% pacjentów z rakiem trzustki kwalifikuje się do tych ukierunkowanych terapii. Pozostałe 95% pacjentów ma wciąż bardzo ograniczone możliwości leczenia, bowiem mimo wielu przeprowadzonych prób klinicznych nie udało się wykazać efektywności kolejnych molekuł. Jedyną nową opcją terapeutyczną, która wykazała się skutecznością i bezpieczeństwem i została zarejestrowana przez FDA i EMA jest lek irynotekan liposomowy. Irynotekan liposomowy blokuje enzym zwany topoizomerazą I. Enzym ten bierze udział w kopiowaniu DNA komórek, co jest niezbędne do tworzenia nowych komórek. Poprzez blokowanie tego enzymu komórki nowotworowe nie mogą się rozmnażać i w końcu umierają. W preparacie irynotekan liposomowy jest zawarty w maleńkich cząsteczkach tłuszczu zwanych

¹⁸ Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Lortet Y, Durán I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Wu C, Campbell M, Matsangou M, Petrylak DP. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1125-1135. doi: 10.1056/NEJMoa2035807. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33577729; PMCID: PMC8450892. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577729/>

"liposomami". Liposomy gromadzą się wybiórczo w obrębie raka trzustki i następnie powoli uwalniają lek, dzięki czemu może on działać dłużej w obrębie guza. Irynotekan liposomowy jest stosowany w II linii leczenia i jest rekomendowany przez międzynarodowe wytyczne: ESMO, NCCN, ASCO. Skuteczność irynotekanu liposomowego w zakresie istotnego przedłużenia przeżycia chorych (OS) została wykazana randomizowanej próbie klinicznej (badanie NAPOLI – 1), w której uzyskano wydłużenie życia o 45% w porównaniu do grupy kontrolnej. Po 12 miesiącach terapii żyło nadal 28% chorych. U pacjentów, którzy otrzymali min. 80% intensywność leczenia w ciągu pierwszych 6 tygodni terapii zaobserwowano największe korzyści – wydłużenie mediany OS o 75% vs. grupa porównywana. W oparciu o dane z badania Napoli-1 wykazano, że terapia lekiem irynotekan liposomowy nie pogarsza jakości życia chorych.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w terapii raka nerki

Rak nerki w Polsce jest rozpoznawany u około 4,5 tys. osób rocznie – głównie u mężczyzn po 60. roku życia. Jeśli choroba została rozpoznana późno i w zaawansowanym stadium, to szanse na długoletnie przeżycie są niewielkie. Rak nerki jest podstępą chorobą. Nie daje charakterystycznych objawów, przez co wykrywany jest w późnym stadium, zwykle przypadkowo podczas innych badań w stadium znacznego zaawansowania. Podstawową formą leczenia jest nefrektomia, która najczęściej jest wstępem do leczenia systemowego. W przypadku tego nowotworu klasyczna chemioterapia nie jest aktywna, dlatego w maju 2018 r. pacjenci z ogromną ulgą powitali decyzję Ministra Zdrowia o wprowadzeniu do 2 linii leczenia zalecanej na świecie immunoterapii. Niestety obecnie obowiązujący program lekowy "Leczenie Raka Nerki" w Polsce nie pozwala na optymalne leczenie pacjentów chorujących na ten nowotwór. Najbardziej dotkliwy dla pacjentów i lekarzy jest brak innowacyjnych leków w 1 linii leczenia oraz brak 3 linii leczenia. Przedłużający się proces zatwierdzania nowego programu lekowego „Leczenia raka nerki” uniemożliwia pacjentom dostęp do najnowocześniejszej i wysoce skutecznej terapii, odbierając im szansę na poprawę wyników leczenia i znaczące wydłużenie czasu przeżycia. Nowy program to nowe nadzieje i szanse dla pacjentów, ale także zbliżenie się do europejskich standardów leczenia nowotworów nerki. Został napisany przez polskich ekspertów i oparty na polskich oraz zagranicznych wytycznych. Pacjenci potrzebują nowoczesnych terapii w 1 linii leczenia, opartych na immunoterapii, składających się albo z dwóch leków immunokompetentnych (niwolumabu i ipilimumabu) albo leku immunokompetentnego w skojarzeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej. Badania pokazują, że podwójna immunoterapia pozwala uzyskać większą korzyść terapeutyczną, niż w przypadku aktualnie dostępnych opcji leczenia. To oznacza, że pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim i złym rokowaniem zyskali szansę nawet na całkowite wyleczenie. Niestety ta terapia, będąca standardem leczenia na świecie, wciąż nie jest dostępna w Polsce. 9 grudnia 2019 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w ślad za opinią Rady Przejrzystości, uznał za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Połączenie niwolumabu i ipilimumabu może być stosowane u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w pierwszej linii leczenia. Kombinacja zmniejsza o 37% ryzyko zgonu u pacjentów o pośrednim i złym rokowaniu w porównaniu z obecnym leczeniem standardowym z zastosowaniem sunitynibu. Najnowsze rekomendacje, tj. ESMO, NCCN oraz EAU rekomendują ipilimumab + niwolumab w 1 linii leczenia raka nerki w populacji z umiarkowanym i niekorzystnym rokowaniem. Refundacja tej terapii oznaczałaby istotną i pozytywną zmianę standardów dotychczasowego leczenia w Polsce. W leczeniu raka nerki najważniejsze jest to, jakie leczenie chory otrzyma na początku. Stosowanie terapii dwulekowej daje bardzo dobre efekty, jeśli chodzi o czas wolny od choroby, przeżycia całkowite jak i odpowiedź na leczenie. W tej grupie wystąpiło zjawisko, którego wcześniej nie obserwowano, w postaci całkowitej remisji, która przy dłuższym trwaniu może oznaczać wyleczenie z choroby. Poza tym, leczenie w 1 linii

określa sekwencje dalszej terapii, przy wykorzystaniu innych mechanizmów działania, co również jest bardzo istotne dla całego procesu leczenia.¹⁹

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w terapii raka płuca

W 2018 r. zachorowania na raka płuca w Polsce stanowiły 16,1% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn oraz 9,3% u kobiet. Zgodnie z danymi KRN w 2018 r. zgony spowodowane rakiem płuca wynosiły 28,2% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi u mężczyzn i 17,5% u kobiet. Z tego powodu rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów złośliwych. Nastąpiła ogromna poprawa w zakresie dostępu do nowoczesnych terapii dla pacjentów z rakiem płuca, niezbędne są jednak kolejne zmiany, które umożliwią wieloletnie przeżycia chorych. W leczeniu I linii rozsialego raka płuca aktualnie dąży się do wydłużenia przeżycia całkowitego, przy jednoczesnym ograniczeniu narażenia na toksyczną dwulekową chemioterapię, opartą o pochodne platyny, która do niedawna stanowiła standard postępowania w tej grupie chorych. Dzięki postępowi, jaki dokonał się w ostatnich latach, pacjenci z określonymi zaburzeniami molekularnymi lub określoną ekspresją PD-L1, już teraz mają możliwość stosowania leków ukierunkowanych molekularnie lub immunoterapii. Stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie lub immunoterapii w leczeniu raka płuca na wcześniejszym etapie – w 1 linii, uważane jest obecnie za strategiczne ze względu na możliwość wydłużenia przeżycia całkowitego. Obecnie w Polsce, taką możliwość leczenia mają pacjenci ze zdiagnozowanymi zaburzeniami molekularnymi lub bez zaburzeń, niezależnie od ekspresji PD-L1. (PD-L1 \geq 50% - immunoterapia w monoterapii, PD-L1 <50 – immunochemioterapia). Do rozpoczęcia terapii pembrolizumabem niezbędne jest uzyskanie jednoznacznego wyniku testu PD-L1, a niestety zdarza się, że jego uzyskanie nie jest możliwe ze względów technicznych (np. z powodu jakości pobranego materiału). W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oznaczenie poziomu PD-L1 może napotkać na jeszcze większe trudności, a oczekiwanie na wynik opóźnia rozpoczęcie leczenia. W badaniach klinicznych dla immunoterapii odsetek pacjentów z nieokreślonym wynikiem testu PD-L1 wynosił od 2% do nawet 7%. W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej obejmującym 2600 pacjentów odsetek ten wzrósł do 10%. Bardzo ważne jest uzupełnienie możliwości leczenia pacjentów w 1 linii schematem podwójnej immunoterapii niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu ze zredukowaną do 2 cykli chemioterapią, które jest niezależne od poziomu ekspresji PD-L1, a dodatkowo ograniczone w czasie do dwóch lat. Skuteczność niwolumabu, ipilimumabu i dwóch cykli chemioterapii oraz przewaga nad standardową chemioterapią są niezależne od histologii i ekspresji PD-L1, co może stanowić bardzo dobrą alternatywę w obecnej sytuacji refundacyjnej. Dodanie ipilimumabu uwolniło leczenie pacjentów immunoterapią od zależności od poziomu ekspresji PD-L1. 10 maja 2021 ukazało się stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2021 z roku w sprawie oceny leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), w którym Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz dwoma cyklami chemioterapii. Niwolumab w połączeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii to istotnie lepsza skuteczność kombinacji niwolumabu, ipilimumabu i dwóch cykli chemioterapii w stosunku do standardowego leczenia chemioterapią: ryzyko zgonu niższe o 34% w grupie niwolumabu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii, poprawiające się wraz z czasem trwania obserwacji z 6 do 12 miesięcy, a odsetek 12-miesięcznych przeżyć: 63% vs 47%.

Podwójna immunoterapia (niwolumab i ipilimumab) w skojarzeniu ze zredukowaną chemioterapią obejmującą 2 cykle (zamiast 4 do 6 cykli w przypadku schematów standardowych) stanowi pierwszą

¹⁹ Głos Pacjenta Onkologicznego NR 2/2021 - I LINIA LECZENIA [Głos pacjenta onkologicznego - PKOPO \(pkpo.pl\)](https://www.pkpo.pl/)

skuteczną próbę ograniczenia toksyczności chemioterapii u wszystkich pacjentów, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. W porównaniu z klasyczną chemioterapią przyczynia się do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia przeżycia całkowitego, przy jednoczesnej redukcji hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Pomimo systematycznego zwiększania dostępu i możliwości diagnostyki molekularnej, często tego typu diagnostyka w Polsce w ogóle nie jest przeprowadzana lub wiarygodna ocena biomarkerów nie jest możliwa, co powoduje brak kwalifikacji do programu lekowego – znaczna część pacjentów z powodu braku diagnostyki nie może skorzystać z wielu nowoczesnych terapii, podczas gdy brak odpowiedniej diagnostyki nie powinien stanowić kryterium, które wyklucza wdrożenie nowoczesnego leczenia. W leczeniu raka płuca w wytycznych ESMO z 2020 roku silną rekomendację uzyskał niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii (standardowo jest to 4-6 cykli). Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii (standardowo jest to 4-6 cykli) pojawił się w najnowszych Wytycznych Postępowania Diagnostyczno-terapeutycznego, Nowotwory klatki piersiowej Onkologia w praktyce klinicznej.²⁰

Terapia wirusowego zapalenia wątroby typu C, jako profilaktyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego

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.²¹

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 jest dzisiaj bezpłatnie dostępne w poradniach hepatologicznych, do których można uzyskać skierowanie od lekarza pierwszego

²⁰ Raport pt. Leczenie Raka Płuca <https://glospacjenta.pl/wydarzenia/364,raport-rak-pluca-2021-leczenie-farmakologiczne>

²¹ https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL_Policy_Statement_on_Hepatitis_C_Elimination_June2019_PL.pdf

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.²² 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.

Wyzwania w opiece onkologicznej kobiet w Polsce – nowotwory ginekologiczne i rak piersi

Choroby nowotworowe stanowią od wielu lat wyzwanie w polityce zdrowotnej czy lekowej Państwa. Są one priorytetem w kształtowaniu i podejmowaniu decyzji dotyczącym nie tylko w dostępie do świadczeń, lecz także w dostępie do leków. Zmiany epidemiologiczne dotyczące chorobowości i zachorowalności wskazują na rosnące potrzeby zdrowotne kobiet w onkologii w obszarze onkologii, do których typowe dla kobiet poza rakiem piersi należą nowotwory ginekologiczne, czyli nowotwory żeńskich narządów płciowych: rak szyjki macicy, rak jajnika, jajowodu, rak trzonu macicy (endometrium), ale także występujące rzadziej: rak sromu, pochwy oraz pozostałych żeńskich narządów płciowych. W Polsce żyje ok. 400 tys. kobiet z nowotworami. Od końca lat 90-tych przyrost liczby mężczyzn z rakiem jest większy niż wśród kobiet i obecnie z diagnozą nowotworu żyje ok. 325 tys. mężczyzn.²³

Wśród wszystkich chorób występujących u kobiet nowotwory stanowią ok. 20% obciążenia społecznego wyrażonego w DALY (lata życia skorygowane o niepełnosprawności). W 2019 r. oznaczało to roczną stratę ponad 350 tysięcy lat w zdrowiu z powodu przedwczesnych zgonów czy niepełnosprawności z powodu tych nowotworów. Niestety dla raka endometrium macicy oraz raka jajnika rok do roku obserwuje się wzrost DALY. Wzrost obciążenia społeczeństwa z powodu raka piersi został w ostatnich kilku latach zatrzymany, zaś w przypadku raka szyjki macicy obserwowany jest spadek tej wartości.

²² <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>

²³ Materiał został opracowany na podstawie raportu Władysiuk M, Kostrzewska K, Jakubiak R, Sękiewicz J, Wójcik G, Plisko R, Chudecka A, Łacko A, Nowakowski A., Nowotwory kobiece– wyzwania społeczne, wyzwania terapeutyczne. Warszawa 2021

Zagrożenie nowotworami wśród polskich kobiet będzie rosnąć wraz ze zmianami demograficznymi i cywilizacyjnymi. Wzrasta przeciętna długość życia i obecnie wskaźniki przeciętnego trwania życia w 2019 r. wynosiła 81,8 lat dla kobiet oraz 74,1 lat dla mężczyzn. Współczynnik feminizacji, czyli liczba kobiet przypadających na 100 mężczyzn, wynosi 111 kobiet w miastach oraz 101 na wsi i wraz z pandemią wzrósł. Rośnie on wraz z wiekiem – do 49. roku życia na 100 mężczyzn przypada 97 kobiet, ale już po 50. roku życia wskaźnik feminizacji wynosi 126, a po 75. roku życia – 195. Choć średnia długość życia kobiet ogólnie rośnie, to w zakresie czynników ryzyka rozwoju nowotworów kobiecych widzimy rosnące lub utrzymujące się niekorzystne wskaźniki związane ze stylem życia min. otyłość, brak aktywności fizycznej, nikotynizm. Nakładają się na to aspekty dotyczące spadku wskaźników dzietności – z 2,3 w 1980 r. do 1,44 w 2018 r., ponadto obecnie co czwarta kobieta nie ma dzieci, tymczasem rodzenie i karmienie piersią dzieci jest czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet.

Analiza danych o długości życia i umieralności mieszkańców Polski wskazuje, że stan zdrowia ludności stopniowo poprawia się, ale na tle ogółu krajów Unii Europejskiej sytuację należy uznać za jeszcze wciąż niezadowalającą. Główne problemy związane z nowotworami ginekologicznymi i rakiem piersi u kobiet w Polsce obok rosnącej populacji chorych, oraz mniejszych szans wieloletniego przeżycia niż w innych państwach Europy. Największe szanse wieloletniego przeżycia mają pacjentki z rakiem piersi i rakiem trzonu macicy – współczynnik przeżycia względnego w tej grupie to ok. 75%- 80%. W przypadku rozpoznanego raka szyjki macicy wynosi on ponad 55%, natomiast w przypadku raka jajnika – tylko ok. 40%. W przypadku raka szyjki macicy obserwuje się wprawdzie malejące trendy zachorowalności i umieralności, ale Polska nadal pozostaje krajem wysokiego ryzyka zgonu na tle innych państw europejskich. Jednakże w świetle pandemii musimy mierzyć się z nowymi wyzwaniami dotyczącymi zmian demograficznych związanych z nadmiarowymi zgonami, także wśród pacjentów onkologicznych. „Raport o zgonach w Polsce w 2020 r.” wskazuje, że zmarło łącznie 485,3 tys. z czego ok. 67,1 tys. zgonów ogółem to nadmiarowe w stosunku do prognoz. Dane dotyczące opóźnienia dostępności pacjentów zarówno z podejrzeniem raka i obecnie leczonych są trudne do oszacowania.

W dokumencie pt. „Zdrowa przyszłość. Ramy strategiczne rozwoju systemu ochrony zdrowia na lata 2021-2027, z perspektywą do 2030 r.” podsumowano najważniejsze aspekty dotyczące strategicznych zmian i kolejnych kierunków. To co istotne w Polsce poprzez wprowadzanie kolejnych zmian będzie wiązało się z zwiększeniem nakładów finansowych na onkologię, nie tylko z powodów epidemiologicznych, lecz sama inwestycja w transformację systemu z modelu zaopatrzeniowego na model skoordynowana będzie wymagała uwzględnienia czynników demograficznych, zmian socjologicznych także w przebiegu pandemii. Wprowadzenie Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030 jest odpowiedzią na zarysowane ramy strategiczne jako kompleksowe. Od 2020 roku wdrożono także założenia Funduszu Medycznego, którego głównym zadaniem jest dalsza poprawa do opieki obok opieki pediatrycznej, w tym także dostęp do leków w onkologii i chorobach rzadkich oraz ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wydatki publiczne na onkologię rosną w ostatnich latach w Polsce o blisko 50% szybciej, niż wydatki ogółem na ochronę zdrowia. Wyższa dynamika wzrostu wydatków na onkologię w porównaniu do wydatków w opiece zdrowotnej jest odzwierciedleniem zarówno koncepcyjnych założeń o priorytetach w służbie zdrowia, jak i wprowadzania konkretnych rozwiązań, w tym w szczególności – zwiększania zakresu refundacji innowacyjnych terapii onkologicznych w ramach programów lekowych. Wartość refundacji leków dostępnych w programach lekowych pomiędzy 2012 i 2018 rokiem wzrosła czterokrotnie. Na początku 2022 r. w Polsce główne wyzwania w opiece onkologicznej kobiet dotyczą:

- niskiej świadomości pacjentek w zakresie profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej. - Niska zgłaszalność na badania przesiewowe czy szczepienia HPV.
- Późna zgłaszalność kobiet z podejrzeniem nowotworów do lekarzy POZ czy specjalistów.
- Brak szybkich ścieżek dla pacjentek z gorszym rokowaniem w ramach DiLO.
- Brak szerokiego dostępu do części badań genetycznych.
- Ograniczenie dostępu do najnowocześniejszych metod farmakologicznych leczenia, w tym zawężanie wskazań w ramach programów lekowych.
- Ograniczona współpraca pomiędzy zespołami onkologicznymi z lekarzami POZ, która powinna mieć na celu wsparcie POZ w leczeniu pacjentek z powikłaniami wynikającymi z leczenia (np. leczenie przeciwwymiotne, przeciwgrzybicze).
- Brak koordynacji opieki wielospecjalistycznej i ciągłości opieki pomiędzy ośrodkami, szczególnie wyraźny w przypadku nowotworów ginekologicznych.
- Wolne tempo tworzenia jednolitego systemu zbierania danych w ramach HIS (Szpitalny System Informacyjny) oraz wprowadzania rejestrów narządowych jak również wskaźników jakości procesu i efektu leczenia w poszczególnych ośrodkach.

Istnieje szereg metod z zakresu profilaktyki pierwotnej takich jak - zdrowa dieta, aktywność fizyczna, ograniczenie stresu, ograniczenie spożycia alkoholu i palenia tytoniu, karmienie piersią, ograniczenie do niezbędnego minimum stosowania menopauzalnej terapii hormonalnej. W zakresie profilaktyki wtórnej kluczowe jest wprowadzanie badań przesiewowych i/lub innych metod wczesnej diagnostyki, dzięki którym można istotnie zmniejszyć ryzyko rozwinięcia się zaawansowanych postaci raka. W Polsce nadal, jako niewystarczające ocenić można również działania profilaktyczne, także w zakresie nowotworów kobiecych – zgłaszalność do programów wczesnego rozpoznania raka piersi czy szyjki macicy jest bardzo niska. W zakresie profilaktyki konieczne jest wzmocnienie działań edukacyjnej, lecz ukierunkowanych na poszukiwanie przez kobiety konkretnych wiarygodnych informacji na temat chorób, szczegółów alternatywnych metod postępowania. Szczególnie w zakresie szczepień HPV, które są refundowane od 2021 r. w ramach lecznictwa otwartego dla chłopców i dziewcząt. Utrzymanie odpowiedniej wagi, czy poziomu aktywności fizycznej obok wszystkich innych czynników dotyczących stylu życia w tym kwestii niktynizmu czy spożycia alkoholu powinny być wprowadzone do POZ, jako gwarantujący utrzymanie stałego monitorowania populacji chorych, lecz przede wszystkim zdrowej, jako prewencji chorób cywilizacyjnych (układu krążenia czy onkologicznych).

W zakresie opieki nad zdiagnozowanymi chorymi widoczny jest rozdźwięk pomiędzy ambitnymi celami nakreślanymi w strategicznych dokumentach, a realizacją standardów leczenia w praktyce. Zakres dostępnych rozwiązań diagnostyczno-terapeutycznych - pomimo licznych zmian w systemie, w tym poszerzenia dostępu do leków refundowanych w onkologii w ostatnich latach także należy uznać za nierównomierny. Poprawa dostępu do terapii dla pacjentek z rakiem piersi w okresie ostatnich 20 lat zmieniła charakter tej choroby na przewlekły. Zupełnie odmienna sytuacja jest w zakresie dostępu do terapii dla raka jajnika, raka trzonu macicy, czy raka szyjki macicy. Oprócz nakładów inwestycyjnych, konieczna jest przede wszystkim reorganizacja opieki w ramach modelu kompleksowego na poziomie koordynacji pomiędzy świadczeniodawcami oraz w ramach ich wewnętrznych procedur. Jak wskazały wyniki programu pilotażowego, uporządkowanie etapów opieki nawet w krótkim okresie może przynieść wymierną poprawę jakości świadczeń. Stworzenie opieki koordynowanej, planowane zarówno na poziomie krajowym

jak i lokalnym, poza wymiernymi wskaźnikami jakościowymi dotyczącymi procesu (np. czas oczekiwania na wyniki badań czy świadczenia), musi mieć też wymiar otwarcia się na komunikację z pacjentem czy lokalną społecznością. W wypowiedziach chorych wybrzmiewa, jak wielkim ciężarem jest samodzielne poszukiwanie informacji i dostępnych opcji na poszczególnych etapach terapii i jak znaczącą ulgę i dużą zmianę jakościową stanowi kompleksowy i jasny plan leczenia. Wśród relatywnie niedrogich inwestycji wymienić należy również opiekę psychologiczną – w wypowiedziach pacjentek wartość specjalistycznego wsparcia w tym zakresie jest bardzo mocno podkreślana.

W przypadku terapii raka piersi nadal wprowadzane są kluczowe rozwiązania w zakresie realizacji świadczeń, tj. wdrożono system opieki w ramach Breast Cancer Units. W ostatnich kilkunastu latach objęto ponadto refundacją szereg innowacyjnych leków przeznaczonych dla pacjentek z rakiem piersi, co znacznie poprawiło rokowanie tej grupy chorych, a w konsekwencji zmieniło charakter tej choroby na przewlekły. W pozostałych typach nowotworów kobiecych sytuacja wygląda już mniej optymistycznie. Pomimo działań prowadzonych w kierunku wdrożenia kompleksowej opieki w zakresie ginekologii onkologicznej (zapewnienie kompleksowego podejścia zostało do systemu wprowadzone wraz z DILLO oraz Narodową Strategią Onkologiczną), występują opóźnienia we wdrażaniu ośrodków specjalizujących się w leczeniu nowotworów narządowych (cancer units). Pierwsze rozwiązania testowane są w Pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej [6]) poprzez wprowadzenie standardów opieki i oceny wskaźników jakości opieki, między innymi czasu oczekiwania na wyniki badań czy świadczeń.

Większe wyzwanie ekonomiczne wiąże się z udostępnieniem pacjentkom nowych technologii – nowoczesnych badań i indywidualnie dobieranych terapii. Chore w Polsce nie mają dostępu do wielu zalecanych w wytycznych leków onkologicznych – brak nowych leków w terapii raka endometrium, brak jest refundacji rukaparybu w terapii zgodnie z wskazaniami w raku jajnika i bewacyzumabu w raku szyjki macicy. Względnie szeroki wachlarz interwencji udostępnionych pacjentkom z rakiem piersi również nie zawiera wielu rekomendowanych terapii, a znaczna część leków refundowana jest w bardzo ograniczonych wskazaniach.

Wydatki płatnika na leczenie pacjentek z rakiem piersi wynosiły w latach 2010–2014 ok. 500 mln zł rocznie, natomiast wartość środków finansowych wypłacanych na terapię pacjentek z rakiem jajnika i trzonu macicy wynosiła w tym okresie odpowiednio ok. 90 mln zł rocznie i 54 mln zł rocznie [78]. Wydatki na onkologię rosły dynamicznie w ostatnich latach i można oczekiwać, że również w przypadku rozważanych nowotworów środki przeznaczane na leczenie znacząco wzrosły. W szczególności – w ostatnich latach rozszerzany był program leczenia raka piersi i wprowadzono program w leczeniu nawrotowego raka jajnika u wybranej grupy pacjentek, co pozwoliło na zwiększenie dostępności nowoczesnych leków w terapii nowotworów kobiecych i wiązało się z kosztem 470-480 mln zł rocznie w latach 2018-2019. Łączne koszty ponoszone w związku z terapią nowotworów kobiecych mogą się wydawać wysokie, jednak w zestawieniu z liczebnością populacji pacjentek, które otrzymały te świadczenia wskazują, że jednostkowy koszt leczenia pacjentki w stosunku do pacjentów w innych programach nie jest wysoki. W roku 2014 wartość świadczeń na jedną chorą z nowotworem kobiecym (rak piersi, jajnika lub trzonu macicy) wyniosła jedynie ok. 3 100 zł.

Nowotwory kobiece odpowiadają za niemal 20% absencji z powodu wszystkich nowotworów i stanowią 3,6% utraty produktywności dla wszystkich przyczyn. W 2019 koszty utraconej produktywności tylko z tego tytułu absencji wyniosły ponad 700 mln zł dla wszystkich nowotworów ginekologicznych i raka piersi przy ponad 3,5 mld zł w przypadku wszystkich nowotworów (oszacowania własne w oparciu o dane ZUS). W rzeczywistości koszty utraconej produktywności są wielokrotnie wyższe, obejmują bowiem

przedwczesne zgony, zmniejszenie wydajności pracy pacjentek i ograniczenia produktywności ich opiekunów.

Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że szacunki kosztów pośrednich często ograniczają się do wyceny utraconej produktywności w obszarze pracy płatnej. W przypadku kobiet szczególnie ważne jest jednak podkreślenie, że wymierne straty ponoszone są również w związku z redukcją niezarobkowych aktywności. W zbliżonej liczebnością do Polski populacji Hiszpanii szacowane roczne koszty pośrednie oceniane metodą kapitału ludzkiego wynoszą ok. 60 mln EUR w przypadku raka szyjki macicy, ok. 380 mln EUR w przypadku raka piersi i ponad 100 mln EUR w przypadku raka jajnika. Zarówno w przypadku raka szyjki macicy, jak i raka jajnika przedwczesne zgony odpowiadają za ok. 50% kosztów utraconej produktywności i przeważają nad łącznymi kosztami absencji i stałej niezdolności do pracy. W przypadku raka piersi udział przedwczesnych zgonów w strukturze kosztów z perspektywy społecznej jest mniejszy niż absenteizm i trwała niezdolność do pracy, co wskazuje na zmianę charakteru diagnozy z choroby śmiertelnej na chorobę przewlekłą.

Sacituzumab govitecan w terapii potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, triple-negative breast cancer)

Rak piersi był w roku 2020 najczęściej diagnozowanym spośród nowotworów złośliwych na świecie. W Polsce sytuacja jest podobna. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 r. w Polsce stwierdzono 18 529 nowych zachorowań na ten nowotwór, a z powodu raka piersi zmarło 6670 kobiet. Szczyt zachorowań występuje u kobiet w wieku 50-69 lat. 1 na 8 kobiet zachoruje na ten nowotwór w ciągu swojego życia. Podział molekularny ma znaczenie dla ustalenia dalszego postępowania terapeutycznego, odbywa się poprzez ocenę: ekspresji receptorów ER, ekspresji receptorów PgR oraz statusu receptora HER2. Uwzględniając powyższe, czyli ocenę ekspresji receptorów, raka piersi możemy podzielić na 4 główne podtypy: HR+/HER2- (Luminal A), HR+/HER2+ (Luminal B), HR-/HER2+ (HER2-enriched) oraz HR-/HER2 (TNBC).

Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC, triple-negative breast cancer) to nowotwór, który nie wykazuje obecności receptorów estrogenowych (ER), receptorów progesteronowych (PgR) i nadekspresji ludzkiego naskórkowego receptora typu 2 (HER2, human epidermal receptor 2) w ocenie immunohistochemicznej. Ujemne wyniki oceny tych parametrów oznaczają, że proliferacja (rozwój) komórek tego nowotworu i jego progresja nie są stymulowane przez receptory dla estrogeny i progesteronu ani poprzez receptor HER2. Rak potrójnie ujemny stanowi około 10-15% wszystkich nowotworów piersi. Według danych z Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie w latach 2016–2018 w Polsce pierwotne TNBC stanowiły 9,6%, a rozсіяne (czyli z przerzutami) - 17,9%. TNBC, jest podtypem biologicznym raka piersi charakteryzującym się najgorszym rokowaniem i najczęstszym występowaniem u chorych w młodszym wieku. Wynika to z samej biologii komórek nowotworowych, charakteryzujących się większą dynamiką wzrostu, większą złośliwością kliniczną, czy niższym zróżnicowaniem komórek nowotworu, ale również z braku możliwości zastosowania wielu terapii systemowych skutecznych w innych podtypach biologicznych raka piersi, takich jak hormonoterapii czy terapii anty-HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2 -receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu). Wobec tego bardzo ważny jest dalszy rozwój terapii systemowych dostępnych dla tej grupy chorych.

Przeciwnowotworowe leczenie systemowe (inaczej „układowe”) polega na stosowaniu leków podawanych w taki sposób, by działały na cały organizm. Obecnie można wskazać trzy główne sposoby przeciwnowotworowego leczenia systemowego: chemioterapia, czyli leczenie cytotoksyczne (powodujące śmierć komórek); hormonoterapia, czyli celowe oddziaływanie na produkcję/działanie hormonów (rzadko wywołuje śmierć komórek, ale często powoduje zatrzymanie ich rozwoju – leczenie cytostatyczne); leczenie biologiczne, czyli wpływające na działanie układu odpornościowego i ukierunkowane na określone cele

molekularne (np. szczególne receptory na powierzchni komórek). Część przypadków TNBC ściśle wiąże się z zaburzeniami genów BRCA i ich produktów białkowych. W grupie kobiet z mutacją w genie BRCA1 75% rozpoznawanych raków piersi ma postać raka potrójnie ujemnego. Ogólna charakterystyka TNBC to: agresywny przebieg kliniczny, bardzo ograniczona liczba opcji terapeutycznych, gorsze prognozy przeżycia 5-letniego w porównaniu do innych podtypów molekularnych, oraz wyższym ryzykiem występowania przerzutów do narządów trzewnych (najczęściej płuca - 40%, mózg - 30%, wątroba - 20%, kości - 10%), występuje częściej u kobiet młodszych, w wieku przed-menopauzalnym.

Wytyczne europejskie (ESMO - European Society of Medical Oncology) rekomendują u pacjentek we wczesnym stadium choroby zastosowanie chemioterapii. Gdy pacjentka przestaje odpowiadać na leczenie i pojawią się przerzuty, rekomendowane są inhibitory PARP (w przypadku wystąpienia mutacji BRCA), immunoterapia lub kontynuowana jest chemioterapia. W kolejnym etapie preferowaną opcją jest terapia lekiem - sacituzumab govitecan (zarejestrowany przez FDA 10.04.2021 r.) lub w przypadku braku jego dostępności (terapia w trakcie procesu rejestracyjnego EMA) - chemioterapia. Pacjentki z przerzutowym TNBC (mTNBC) gorzej odpowiadają na chemioterapię niż pacjentki z innymi podtypami. Pozytywna odpowiedź na to leczenie uzyskiwana jest u maksimum 10-15% chorych z mTNBC. Mediana przeżycie całkowitego (OS) dla pacjentek z mTNBC leczonych konwencjonalną chemioterapią to 9-12 miesięcy. Lek został zarejestrowany przez EMA w listopadzie ubiegłego roku.

Niraparyb w terapii raka jajnika

Co roku w Polsce na raka jajnika zachorowuje ok. 3,7 tys. kobiet w Polsce, umiera aż 2,7 tys. Przyczyną dużej śmiertelności jest brak skutecznych metod profilaktycznych i możliwości badań skriningowych, a także brak specyficznych objawów, co powoduje, że w ok. 80 proc. przypadkach rak jajnika jest wykrywany w 3. i 4. stopniu zaawansowania. Dziś jednak leczymy go coraz skuteczniej, a gdy będziemy mieć lepsze narzędzia, leczenie stanie się jeszcze bardziej efektywne. W ostatnich latach widać przełom w leczeniu tego nowotworu. Od 2004 r. „złotym standardem” było stosowanie chemioterapii (paklitaksel plus karboplatyna) w leczeniu uzupełniającym, po operacji chirurgicznej. Przełomem stała się nowa koncepcja: leczenia podtrzymującego remisję. Superbohaterami leczenia podtrzymującego okazały się inhibitory PARP, które znacząco wpłynęły na rokowanie. Inhibitory PARP stosuje się u pacjentek z platynowrażliwym zaawansowanym rakiem jajnika; leczenie ma na celu wydłużenie okresu remisji, co ma wpływ nie tylko na poprawę jakości życia, ale też na czas całkowitego przeżycia. W Polsce jest dostępny wyłącznie jeden inhibitor PARP, dla pacjentek z mutacjami BRCA1, BRCA2. To ok. 20 proc. wszystkich chorych, a dodatkowym problemem jest to, że zaledwie 30–40 proc. kobiet z rakiem jajnika ma wykonywane badania w kierunku obecności mutacji.

Badanie NOVA, przeprowadzane u pacjentek po drugiej lub kolejnych wznowach raka jajnika, wykazało skuteczność innego inhibitora PARP: niraparybu u pacjentek platynowrażliwych; zarówno u tych, które mają mutacje w genach BRCA1, BRCA2, jak również u tych, które miały inne zaburzenia naprawy uszkodzeń DNA. Dzięki leczeniu niraparybem zyskiwały również pacjentki, które nie miały zaburzeń molekularnych. We wszystkich grupach widać było skuteczność stosowania niraparybu, choć największą u pacjentek, które miały mutacje w genach BRCA1, 2 lub inne zaburzenia genetyczne. Jeszcze lepsze efekty są widoczne w przypadku zastosowania niraparybu w pierwszej linii leczenia. Im szybciej stosujemy skuteczne terapie, tym efekty są bardziej spektakularne. Badanie PRIMA u kobiet z nowo rozpoznany zaawansowanym rakiem jajnika wykazało, że podawanie niraparybu wydłuża czas do progresji choroby o 5,6 miesiąca u wszystkich pacjentek, a u tych, które miały zaburzenia mechanizmu naprawy DNA, o ponad 11 miesięcy. Największe korzyści ze stosowania inhibitorów PARP zyskują kobiety z mutacjami w genach BRCA1, 2, jednak korzyści uzyskują też pacjentki bez mutacji. Biorąc pod uwagę nawracający charakter raka jajnika oraz fakt, że okresy między kolejnymi wznowami są coraz krótsze, ważne jest, by jak najbardziej opóźnić

kolejny rzut choroby. Jeśli nie stosujemy inhibitorów PARP, to pacjentka ma coraz krótsze okresy bez objawu choroby, coraz częściej musimy stosować kolejne cykle chemioterapii. Dzięki inhibitorom PARP czas wolny od choroby wydłuża się, a przy tym jest to terapia bezpieczna, w formie tabletek, tak więc kobieta nie musi być często hospitalizowana. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) rekomenduje stosowanie niraparybu zarówno u pacjentek we wznowie, jak po pierwszej linii leczenia.²⁴ Jest on już refundowany w większości krajów Europy: we wznowie choroby w 19 krajach, a w pierwszej linii – w 12 krajach Europy. Od 1 stycznia 2022 r. niraparyb jest refundowany w Polsce we wskazaniu: I linia leczenia podtrzymującego noworozpoznanego zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, niezależnie od stanu mutacji w genach BRCA1/BRCA2. Eksperci podkreślają, że konieczne są też zmiany organizacyjne, by poprawić wyniki leczenia raka jajnika w Polsce i zbliżyć się do najlepszych wyników w Europie i na świecie. Leczenie w Polsce jest bardzo rozproszone, są ośrodki, które rocznie zajmują się tylko kilkoma przypadkami tego nowotworu, co przekłada się na gorszą skuteczność, ale też wyższe koszty, gdyż nie ma możliwości, by leczyć dobrze, nie mając odpowiedniego doświadczenia. Rekomendowane jest stworzenie „sieci” ośrodków zajmujących się leczeniem raka jajnika w Polsce, centrów referencyjnych i centrów kompetencji, tzw. *ovarian cancer units*, współpracy ośrodków o różnych poziomach referencyjności.

Dostarlimab w terapii raka endometrium (trzonu macicy)

Rak trzonu macicy to najczęstszy nowotwór narządu rodnych kobiet w Polsce: szósty pod względem częstości zachorowań u kobiet nowotwór na świecie, a czwarty w krajach wysoko rozwiniętych. W Polsce notuje się ok. 6 tys. nowych zachorowań rocznie, co oznacza, że dziennie 16 kobiet dowiaduje się, że ma ten typ nowotworu. Liczba zachorowań rośnie, co jest związane z procesami demograficznymi, w tym starzeniem się populacji i spadkiem dzietności.

Rak endometrium zwykle rozwija się u kobiet powyżej 45. roku życia, głównie po menopauzie. Rokowania są zazwyczaj dobre, ponieważ najczęściej choroba zostaje zdiagnozowana we wczesnych stadiach, gdyż pierwsze objawy są bardzo charakterystyczne: nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych. Skłania to kobietę do szybkiego zgłoszenia się do lekarza. Niestety, w ok. 10–15 proc. przypadków następuje wznowa, a u ok. 10–15 proc. pacjentek jest on wykrywany już w formie zaawansowanej. Te przypadki są trudne do leczenia: 5-letnie przeżycia nie przekraczają 19–20 proc. Wymaga to nowego podejścia do terapii.

Nadzieją na leczenie trudnych przypadków okazało się wykrycie w tych guzach defektu genów naprawy niedopasowań (dMMR) i niestabilności mikrosatelitarnej (MSI). – Okazuje się, że aż 30 proc. raków endometrium ma cechy niestabilności mikrosatelitarnej. W UE i USA rekomendowane jest wykonywanie badań w kierunku niestabilności mikrosatelitarnej u wszystkich chorych z rakiem endometrium. Leczeniem z wyboru dla tych chorych jest immunoterapia, a przede wszystkim tzw. inhibitory punktów kontrolnych. To leki, które odwracają hamowanie odpowiedzi immunologicznej. Pozwalają układowi immunologicznemu znów „zobaczyć” komórkę nowotworową i ją zwalczać. Nie daje się on już „oszukać” nowotworowi. U chorych z rakiem endometrium takim lekiem zarejestrowanym w Polsce jest dostarlimab. W badaniu GARNET prowadzonym u pacjentek z rakiem endometrium z cechami niestabilności mikrosatelitarnej aż 42 proc. chorych z nawrotami choroby lub zaawansowanym nowotworem uzyskało odpowiedź na leczenie, a u 58 proc. uzyskano kontrolę choroby. Wyniki tego badania są jednoznacznie pozytywne, a lek jest bardzo dobrze tolerowany.²⁵ Dostarlimab to pierwsze przeciwciało anty-PD-1 dopuszczone

²⁴ <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf>

²⁵ <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2771011>

w kwietniu 2021 r. przez Komisję Europejską do stosowania w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium u kobiet, które wcześniej były leczone nieskutecznie.²⁶ Niestabilność mikrosatelitarna powoduje oporność na chemioterapię, za to wrażliwość na leki immunologiczne (inhibitory punktów kontrolnych). To leczenie jest skuteczne u kobiet, których guzy mają właśnie tę cechę.

KONTAKT:

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

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

SPONSORZY/PARTNERZY:

abbvie

 astellas

 Bristol Myers Squibb™

 GILEAD

 gsk

MERCK

 Roche

 SERVIER

²⁶ <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1538.htm>