
Rozwój terapii lekowych w leczeniu chorych na nowotwory

Nowości. Innowacje. Przełomy.

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

lipiec 2020

Autorzy:

Marcin Czech

Jakub Gierczyński

Krzysztof Jakubiak (redakcja naukowa)

Dominika Krupa

Magdalena Władysiuk

Wstęp

Rozwój technologii medycznych, zwłaszcza lekowych, powoduje iż co roku główne agencje rejestracyjne – europejska EMA i amerykańska FDA – rejestrują kilkadziesiąt nowych leków, spośród których jedna trzecia przeznaczona jest do leczenia nowotworów. Decyzje zapadają na podstawie badań naukowych, dowodzących skuteczności i bezpieczeństwa weryfikowanych leków. Każdy nowy lek rodzi nadzieje na postęp w terapii. Natomiast rzeczywista skala tego postępu jest bardzo zróżnicowana, a czasami wręcz znikoma. Ustalenie, który z nowych leków stanowi prawdziwy przełom w leczeniu, jest bardzo ważne i wiele warte. Oznacza bowiem uratowanie – lub nie – życia i zdrowia pacjentów oraz wydanie – lub nie – bardzo wysokich kwot na refundację tych leków.

Niniejszy raport opisuje wybrane analizy, narzędzia i rekomendacje, za pomocą których można dokonywać prób wyselekcjonowania tych terapii onkologicznych, które stanowią prawdziwe przełomy w onkologii. A co za tym idzie – zasługują na priorytetowe potraktowanie przy analizach i decyzjach refundacyjnych. Powinno z tego wynikać skrócenie czasu oczekiwania na złożenie wniosku, jego analizę, negocjacje i wprowadzenie do leczenia nowych, przełomowych terapii.

Czas jest bowiem w onkologii najważniejszy – zarówno przy ocenie skuteczności leczenia jak i opóźnienia w dostępie do terapii. Każdy kongres onkologiczny przynosi nowe dane kliniczne, oceniające wartość terapii zwłaszcza pod kątem przeżycia całkowitego. Mimo postępu w niektórych obszarach, choroba nowotworowa w znacznej części przypadków oznacza wciąż chorobę śmiertelną, a jej leczenie koncentruje się na przedłużaniu życia pacjenta.

W rozwoju technologii i walce z czasem przeszkadza zróżnicowanie nowotworów. Odmienne typy choroby, związane choćby ze zlokalizowaniem guza, przekładają się na różny poziom trudności zdiagnozowania i leczenia pacjenta. Mają też związek z bardzo różnym rozwojem terapii. Także pod względem epidemiologii widać ogromne różnice. W efekcie szanse pacjentów onkologicznych są nierówne. Nawet w obrębie tego samego nowotworu, w jednym typie choroby klinicyści mają do wyboru wiele skutecznych leków, podczas gdy w innych – przez lata nie zarejestrowano żadnej nowej terapii.

Liczymy na to, że analizy i dane zebrane w niniejszym raporcie skłonią do refleksji, dyskusji, a może nawet do podjęcia działań zmierzających do przyspieszenia procesów wybierania prawdziwie przełomowych metod leczenia chorób nowotworowych i obejmowania ich refundacją. Obiektywne porównania nowych technologii są niezbędne, aby racjonalnie podejmować decyzje. Mam nadzieję, że opracowana na bazie raportu lista tych nowych terapii, które powinny być priorytetowe, stanie się przyczynkiem do ciekawych i owocnych dyskusji.

Serdecznie dziękuję wszystkim autorom raportu i osobom, które pomogły nam w jego opracowaniu.

Krzysztof Jakubiak

Spis treści:

- 2..... Wnioski i rekomendacje
- 4..... Rozdział 1. Znaczenie chorób nowotworowych w ujęciu globalnym.
Marcin Czech, Dominika Krupa
- 13..... Rozdział 2. Rejestracje nowych leków przeciwnowotworowych w statystykach
EMA i FDA – analiza przekrojowa 2015–2019
Jakub Gierczyński
- 20..... Rozdział 3. Refundacja nowych terapii onkologicznych
Magdalena Władysiuk, Krzysztof Jakubiak
- 29..... Rozdział 4. Wpływ pandemii COVID-19 na sytuację w onkologii
Marcin Czech, Dominika Krupa
- 32..... Załączniki

Od 2000 roku standaryzowana ze względu na wiek śmiertelność związana z chorobami nowotworowymi systematycznie spada, zarówno w ujęciu globalnym, jak i w poszczególnych krajach. Poprawa następuje w różnym tempie, przy czym **Polska poprawia swoje wskaźniki znacznie wolniej niż byłoby to możliwe**, czego dowodzi porównanie z krajami sąsiednimi. Kraje Europy Środkowej wciąż mają wyższy poziom śmiertelności od krajów zachodnich. Jednym z najważniejszych źródeł coraz wyższej efektywności opieki nad pacjentami onkologicznymi jest rozwój farmakoterapii.

Efekty lecznicze uzyskiwane w poszczególnych grupach nowotworów są **mocno zróżnicowane**. Największy postęp, mierzony pięcioletnim przeżyciem pacjenta, dokonał się w hematologii (białaczki, szpiczaki). Kilka rodzajów nowotworów stało się chorobami przewlekłymi, z pięcioletnim przeżyciem ponad 90 proc. pacjentów. Jednocześnie w innych rodzajach nowotworów rokowania są nadal złe (np. rak trzustki, wątroby, jelita grubego, płuca) a wręcz pogarszają się (rak pęcherza moczowego, rak szyjki macicy). Polityka refundacyjna powinna brać pod uwagę **wyrównywanie szans pacjentów na skuteczną opiekę także w obszarach słabiej rozwiniętych**.

W rozwoju technologii lekowych w leczeniu nowotworów szczególne znaczenie mają leki biologiczne, a największe perspektywy rozwoju – terapie genowe. Skuteczność terapii będzie rosła także dzięki płynnym biopsjom, analizom Big Data i medycynie precyzyjnej.

Pandemia COVID-19 utrudniła wykrywanie i leczenie chorób onkologicznych. Aby minimalizować ryzyko zakażenia koronawirusem, rekomendacje towarzystw naukowych dotyczyły m.in. ograniczania konieczności odbywania wizyt lekarskich, redukcji dawek leków, przekładania planowych zabiegów, opóźniania terapii. Obawy pacjentów przed kontaktem z placówkami ochrony zdrowia spowodowały także rzadsze zgłaszanie się z niepokojącymi objawami. W efekcie **wielu chorych będzie diagnozowanych i rozpoczynać leczenie w późniejszym stadium rozwoju nowotworu**, a zatem szybciej wymagać zaawansowanego leczenia i intensywnej opieki.

Wydatki na leczenie onkologiczne stanowią około 12 proc. budżetu NFZ, są zatem **o połowę niższe niż wynikałoby to z wpływu nowotworów na śmiertelność**. Wydatki na onkologiczne programy lekowe rosną szybciej niż na programy w innych dziedzinach medycyny. W 2019 roku na programy lekowe dotyczące leczenia nowotworów przeznaczano już ponad 54 proc. wszystkich wydatków na tę formę refundacji. Jednocześnie udział pacjentów onkologicznych w grupie

osób objętych programami lekowymi jest od 2012 roku w miarę stały i utrzymuje się na poziomie około 20–25 proc. W 2019 roku w programach lekowych onkologicznych leczono 40,108 osób.

Udział onkologii w programach lekowych oraz całkowitych wydatkach na refundację rośnie w ostatnich latach w każdym wymiarze – liczby programów, liczby cząsteczek, liczby pacjentów a także kwoty wydatków. Jednocześnie jednak **tempo zwiększania wydatków na refundację terapii onkologicznych nie odbiega od szybkości zwiększania budżetu NFZ na świadczenia medyczne**. Liczba pacjentów z dostępnością do leczenia nowymi terapiami onkologicznymi nie oddaje epidemiologicznego znaczenia chorób nowotworowych jako zagrożenia dla zdrowia polskiej populacji.

Nowe substancje czynne rejestrowane przez EMA i FDA do leczenia nowotworów stanowią **znaczącą część wszystkich nowych leków**. W rejestracjach centralnych EMA dokonanych od 2015 roku stanowiły rocznie od 23 do 37 proc., natomiast w decyzjach FDA – od 25 proc. do 29 proc. Amerykańskich rejestracji jest nieco więcej, dokonywane są zwykle nieco wcześniej niż europejskie. Analiza decyzji FDA pozwala z większym wyprzedzeniem rozpoznawać trendy rozwoju farmakoterapii i definiować priorytety dla refundacji. Łączy się to ze specyfiką rynku farmaceutycznego, na którym z jednej strony wyższe ceny a z drugiej większość decyzji o typie B2B czynią go bardziej biznesowo atrakcyjnym niż rynki w Europie.

Liczba wprowadzanych nowych substancji jest mocno zróżnicowana w zależności od typu nowotworu, wiodącą pozycję w ostatnich pięciu latach zajmują **nowotwory płuc (21 proc. rejestracji EMA, 12 proc. FDA), białaczka (19 proc. rejestracji FDA, 9 proc. EMA), rak piersi, czerniak i szpiczak plazmocytowy**.

Nowotwory odpowiadają za około 23 proc. wszystkich zgonów na świecie, a zatem liczba rejestrowanych nowych leków onkologicznych oddaje znaczenie tego obszaru, a nawet – proporcjonalnie – jest **nieco wyższa niż wynikałoby to z epidemiologii**.

W latach 2017-2019 nowe substancje czynne trafiały do refundacji w Polsce średnio 3,5 roku po centralnej rejestracji przez EMA, przy czym w 2019 roku proces ten przyspieszył. Średni **czas upływający od pierwszej autoryzacji Europejskiej Agencji Leków do pierwszej decyzji refundacyjnej w Polsce skrócił się o ponad rok** – w 2019 roku średnio trwało to 989 dni, w latach 2017-2018 trwało 1434 dni. Od 2018 roku nowe molekuly stosowane w onkologii (w sumie 16) stanowiły około jedną czwartą wszystkich nowo finansowanych leków na wszystkich listach

refundacyjnych. Kolejne miejsca pod względem liczebności nowych cząsteczek zajęły choroby rzadkie (8), diabetologia (7), kardiologia i neurologia.

Znaczne przyspieszenie decyzji refundacyjnych w ostatnich 3 latach zatrzymało narastanie opóźnień Polski pod względem tempa wdrażania najnowszych technologii lekowych w onkologii. **Tempo poszerzania listy refundacyjnej nadal nie jest jednak szybsze od liczby nowych leków rejestrowanych przez EMA.** Żeby jednak nadrobić opóźnienie, **liczba nowych cząsteczek wprowadzanych na listę refundacyjną powinna co najmniej utrzymywać się na podobnym poziomie**, a najlepiej wzrosnąć o przynajmniej 25 proc. w skali roku.

Średnie wydatki (mediana) Narodowego Funduszu Zdrowia na jednego pacjenta leczonego w onkologicznych programach lekowych wynoszą ponad 62 tys. zł rocznie. **Rosną one szybciej** i są już niemal czterokrotnie wyższe niż w przypadku programów nieonkologicznych (ponad 16 tys. zł). Jednocześnie **tylko jeden lek onkologiczny znajduje się wśród dziesięciu najdroższych programów lekowych** w przeliczeniu na koszt leczenia jednego pacjenta – to program leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków, który znalazł się na ostatnim, dziesiątym miejscu takiego zestawienia (koszt 195 tys. zł rocznie). Pozostałe najdroższe terapie dotyczą chorób rzadkich. Szansą na oszczędności jest wprowadzanie od połowy 2018 roku biosymularów w terapiach onkologicznych, które prowadzi do spadku ceny realnej.

Rosnąca liczba nowych terapii onkologicznych i ich wysokie koszty pociąga za sobą konieczność dokonywania wyboru i refundowanie przede wszystkim tych leków, które dają **największą wartość dodaną i zapewniają najwyższą efektywność leczenia.**

FDA przy rejestrowaniu nowych leków dokonuje jednocześnie wstępnej kategoryzacji nowych cząsteczek, przyznając niektórym miano terapii przełomowej lub pierwszej w swojej klasie (first-in-class). Zaliczenie nowej cząsteczki do tych grup może służyć jako wskazanie do określenia priorytetów dla przyszłych decyzji refundacyjnych. W latach 2012-2020 FDA uznało za przełomowe 42 nowe terapie onkologiczne. Wiele z nich było jednocześnie pierwszymi terapiami w swojej klasie. W obliczu koniecznego przyspieszenia refundacji nowych leków, korzystne może być uznanie przełomowych terapii FDA za priorytet w odniesieniu do nowych cząsteczek, zwłaszcza że w praktyce tak się dzieje, i **wszystkie terapie uznane za przełomowe przed FDA w latach 2013-2015 są już refundowane**, aczkolwiek nie we wszystkich wskazaniach. Ta sama cząsteczka w jednym wskazaniu może być uznana za przełom w leczeniu, a w innym niekoniecznie. Niewątpliwie FDA wskazuje przyszłość dla rozwoju terapii, o której warto pamiętać podejmując bieżące decyzje.

Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej ESMO ocenia wartość dodaną leków onkologicznych za pomocą algorytmu MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale). Metodologia dotyczy tylko produktów leczniczych stosowanych w leczeniu guzów litych, bez terapii hematologicznych. W bazie ESMO na dzień 14 czerwca 2020 roku znajdowały się 174 oceny korzyści klinicznych zastosowania leku w konkretnym wskazaniu, przy czym leki mogą być oceniane wielokrotnie, w stosunku do różnych odniesień, a nowe publikacje są uwzględniane z pewnym poślizgiem czasowym. Odnotowano 22 najwyższe możliwe oceny, czyli „5” dla terapii paliatywnych i „A” dla terapii prowadzących do wyleczenia. Dotyczyły one 16 leków. Kolejne 64 dobre oceny (odpowiednio „B” i „4”) dotyczyły 38 leków. A zatem jedynie połowa (86 spośród 174) ocen należała do dwóch najlepszych poziomów wartości dodanej. **Oceny algorytmu ESMO mogą stanowić ważny argument** przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych oraz ustalaniu cen nowych terapii.

Przed pięcioma laty zespół PTOK i PTO, w którym pracowali m.in. prof. Maciej Krzakowski, prof. Piotr Wysocki, prof. Jacek Jassem, prof. Piotr Potemski, dr Rafał Zyśk i nieżyjący już prof. Krzysztof Krzemieniecki, opracował propozycję polskiego "algorytmu oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych". W ostatnim czasie pojawiła się szansa na jego wdrożenie. Problem oceny innowacji został także dostrzeżony w projekcie powołania Funduszu Medycznego. Dowodzi to, że dyskusja o priorytetach, metodach ich wyboru i przyspieszeniu działań w tym zakresie jest bardzo potrzebna.

Rekomendacje

1. Nowe terapie onkologiczne są kluczowe dla poprawy wskaźników śmiertelności, przy czym **istotne jest tempo ich wprowadzania**. Skrócenie czasu od pierwszej rejestracji do refundacji powinno być priorytetem.
2. Rosnąca liczba nowych terapii wymusza **weryfikowanie wartości dodanej**, którą przynoszą pacjentom, przy podejmowaniu decyzji o ich finansowaniu przez płatnika publicznego. Konieczne jest stosowanie algorytmów oceny, uzupełnionych jednocześnie o analizę najnowszych danych klinicznych dotyczących skuteczności terapii, co pozwoli także skrócić czas podejmowania decyzji.
3. Przy wyborze priorytetowych terapii trzeba uwzględnić także **nierównomierny rozwój technologii dotyczących poszczególnych typów nowotworów**, tak aby wyrównać szanse różnych grup pacjentów.

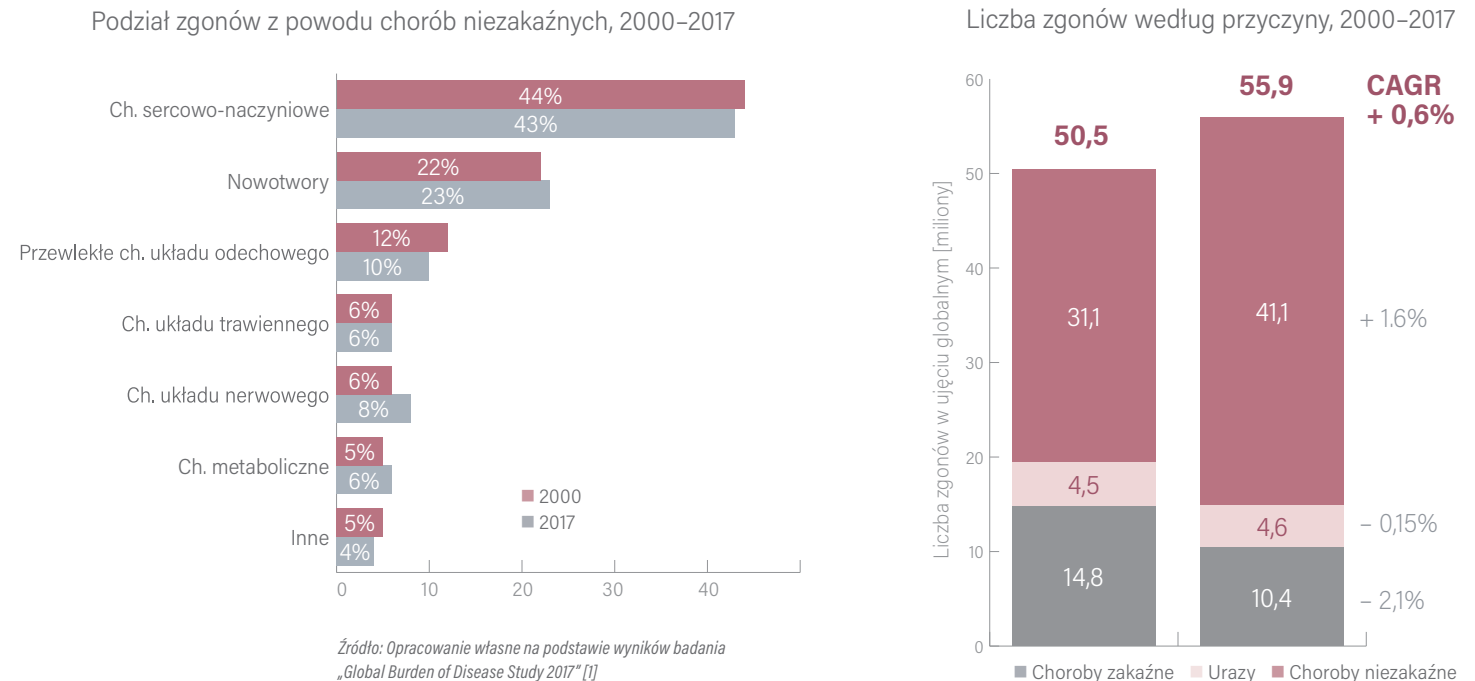
Znaczenie chorób nowotworowych w ujęciu globalnym

Prof. dr hab. n. med. Marcin Czech, Dominika Krupa

Wyzwania związane z leczeniem chorób onkologicznych oraz opieką nad pacjentami z chorobami nowotworowymi stanowią jedne z najpoważniejszych, przed jakimi stoi ochrona zdrowia na całym świecie. W związku z wydłużającą się średnią oczekiwaną długością życia w każdym kraju, jesteśmy coraz bardziej narażeni na ryzyko związane z rozwojem nowotworów. Już dzisiaj choroby nowotworowe stanowią drugą przyczynę zgonów na świecie wśród chorób niezakaźnych, za chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych zwiększa się z roku na rok. W 2000 roku zmarło niecałe 7 milionów osób, podczas gdy w 2017 roku było to już niemal 9,6 miliona. Bezwzględny wzrost rok do roku wynosi więc 1,9%. Wzrost liczebności populacji Ziemi wyniósł w tym samym okresie 1,3% [2], co oznacza, że w odniesieniu do 2000 roku relatywnie więcej osób zmarło z powodów chorób nowotworowych. Nie oznacza to jednak, że na polu walki z nowotworami nie dzieje się postęp.

Rysunek 1. Liczba zgonów na świecie, 2000 i 2017

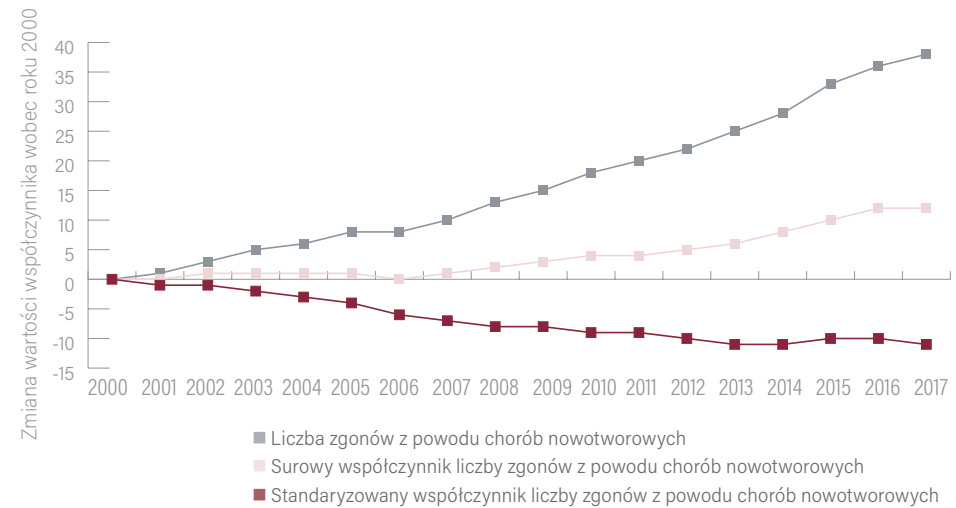


Na rysunku 2 przedstawiona jest zmiana śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi od 2000 do 2017 roku, w trzech ujęciach. Zielona linia oznacza bezwzględny przyrost liczby zgonów w odniesieniu do roku 2000. W 2017 z powodu nowotworów zmarło o niemal 40% więcej osób niż 17 lat wcześniej. Analiza ta jednak nie bierze pod uwagę wzrostu populacji. Odnosząc liczbę zgonów do liczby mieszkańców Ziemi i porównując zmianę pomiędzy dwoma punktami w czasie można uzyskać dużo niższe oszacowanie, gdzie przyrost wynosi 12%. Jednak i to podejście obarczone jest błędem, gdyż pomija zmianę struktury demograficznej populacji pacjentów zmagających się z nowotworami. Prawdopodobieństwo zachorowania na raka wzrasta wraz z wiekiem, zatem większa liczba osób starszych będzie oznaczała wyższą liczbę zachorowań. Biorąc pod uwagę zmianę liczności grup wiekowych w odniesieniu do liczby zachorowań można wyciągnąć optymistyczny wniosek: śmiertelność związana z chorobami onkologicznymi standaryzowana ze względu na wiek systematycznie spadała pomiędzy 2000 a 2017 rokiem, sumarycznie o około 11%. Oznacza to, że w ujęciu globalnym rokowania związane z diagnozą onkologiczną zauważalnie się poprawiają.

Podobne trendy można zaobserwować również na poziomie lokalnym. Standaryzowana śmiertelność na choroby nowotworowe w Europie zmniejszyła się zarówno w Europie Zachodniej, jak i krajach Europy Środkowej. Rysunek 3 przedstawia współczynnik śmiertelności w ujęciu na 100 000 mieszkańców dla Polski, Czech, Słowacji i Węgier oraz sumarycznie dla krajów Europy Zachodniej w okresie 2000-2017.

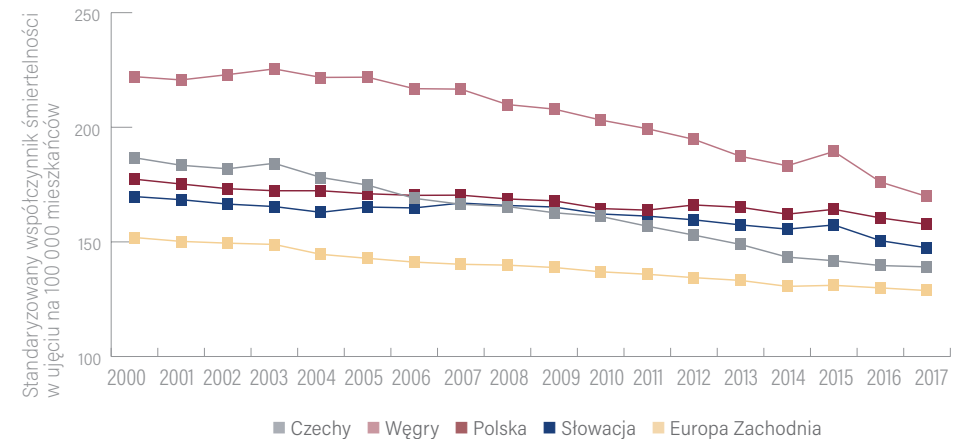
O ile trend spadkowy widoczny jest w każdej z analizowanych geografii, warto zwrócić uwagę na różnice w dynamice zmian pomiędzy krajami. Kraje Europy Środkowowschodniej mają relatywnie wyższą śmiertelność spowodowaną chorobami nowotworowymi niż kraje zachodnie. W najgorszej sytuacji są Węgry, gdzie współczynnik śmiertelności był w 2017 roku o prawie jedną trzecią wyższy niż w Europie Zachodniej. Dla porównania, współczynnik w Polsce był wyższy o 22%, na Słowacji o 14% a w Czechach o 8%. Mimo to, Węgrzy wykazują większą skuteczność niż np. Polska w poprawie swojej sytuacji. W ciągu ostatnich 17 lat udało im się zredukować współczynnik śmiertelności o 23%, podczas gdy w Polsce poprawa wyniosła jedynie 11%. Co prawda ze względu na wysoki poziom wyjściowy, uzyskanie dużej poprawy w przypadku Węgier było relatywnie mniej pracochłonne niż byłoby to w Polsce. Niemniej przykład Czech, które osiągnęły imponującą 25% poprawę oscylując wokół wartości obserwowanej w Polsce pokazuje, że **zdecydowana poprawa wskaźników efektywności leczenia onkologicznego jest możliwa i osiągalna.**

Rysunek 2. Zmiana trzech miar śmiertelności nowotworowej w ujęciu globalnym, 2000-2017



Źródło: Opracowanie własne na podstawie wyników badania „Global Burden of Disease Study 2017” [1]

Rysunek 3. Standaryzowany współczynnik śmiertelności w wybranych krajach



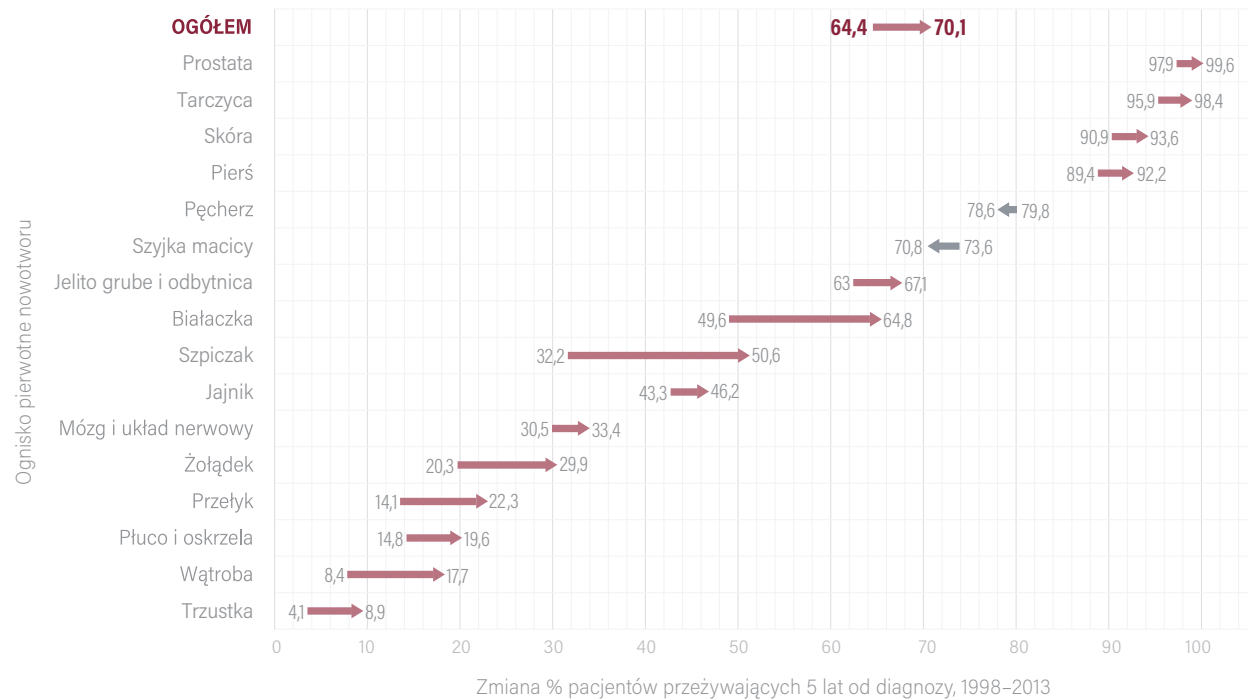
Źródło: Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) [1]

Postęp w terapii onkologicznej

Jak wskazano w poprzednim rozdziale, efektywność opieki nad pacjentami onkologicznymi na świecie poprawia się. Wynika to z kilku przyczyn: polityki zdrowotnej, świadomości społecznej co do zachowań prozdrowotnych, lepszej i dokładniejszej diagnostyki, dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej, czy wreszcie rozwoju w zakresie technologii medycznych, w tym przede wszystkim farmakoterapii.

Równocześnie należy pamiętać o tym, że pomimo kilku wspólnych cech, choroby nowotworowe są bardzo różnorodne pod kątem przyczyny, przebiegu, rokowań, czy stopnia skomplikowania procesu leczniczego. Stąd efekty lecznicze uzyskiwane w konkretnych podgrupach raka w ciągu ostatnich kilkunastu lat także są zróżnicowane. Rysunek 4 przedstawia zmianę jednego ze wskaźników efektywności leczenia onkologicznego – 5-letniego przeżycia pacjenta od momentu diagnozy. W okresie od końca XX. wieku do 2013 roku prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat od momentu diagnozy zwiększyła się dla wszystkich nowotworów z 64,4% do 70,1%. Największy postęp w tym okresie dokonał się w hematologii. Wzrost wskaźnika dla szpiczaka i białaczki wynosi odpowiednio 18% i 15%. Dla wielu rodzajów nowotworu pięcioletnie przeżycie jest wyższe niż 90%. Oznacza to, że choroby te coraz częściej stają się chorobami przewlekłymi. Dotyczy to na przykład nowotworów piersi, skóry, tarczycy czy prostaty. Niestety, choroba nowotworowa układu pokarmowego, płuc, trzustki, wątroby wciąż wiąże się z bardzo poważnym rokowaniem. Co więcej, w przypadku szyjki macicy i pęcherza zaobserwowano spadek odsetka liczby pacjentów przeżywających pięć lat od diagnozy.

Rysunek 4. Ewolucja odsetka 5-letniego przeżycia według rodzaju nowotworu, 1998–2013



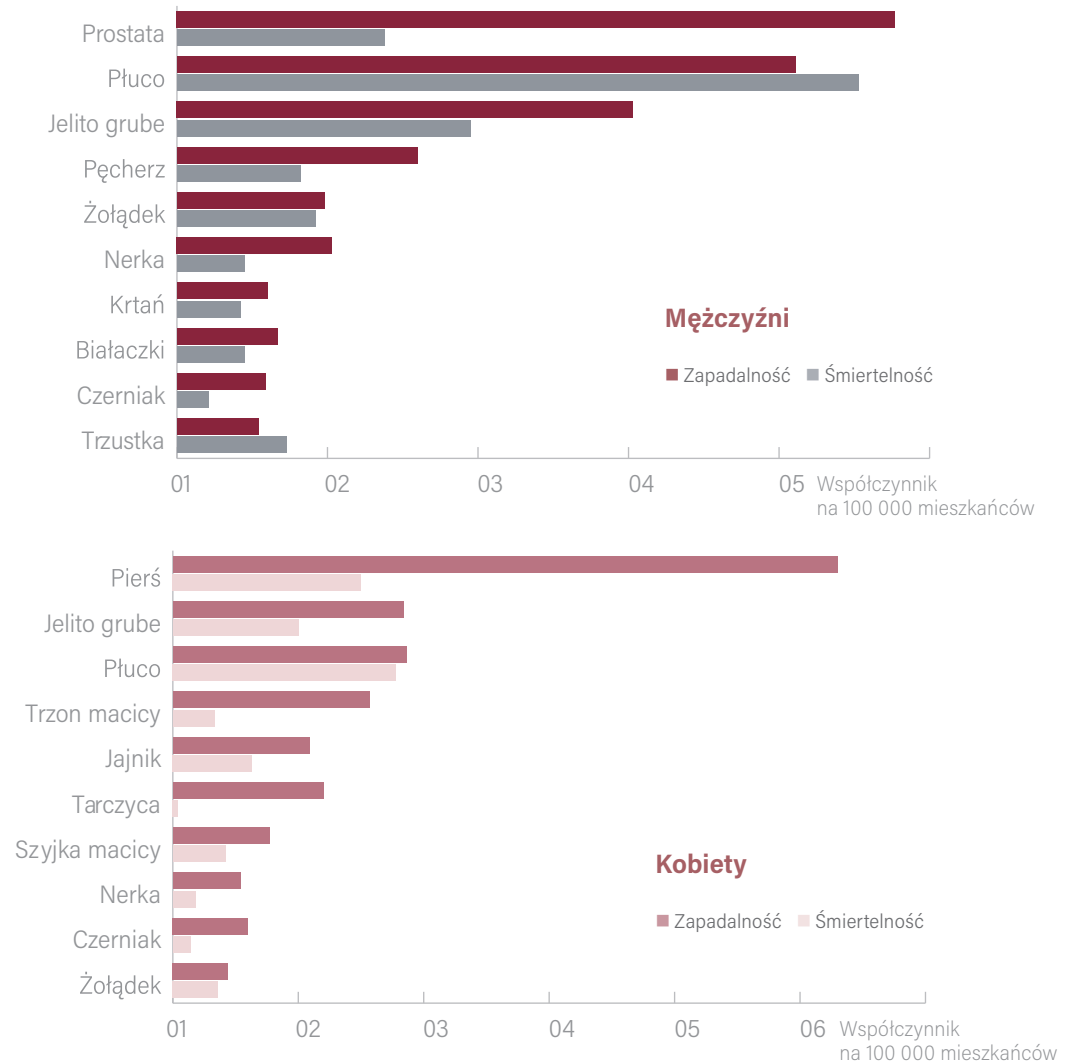
Źródło: SEEAR (Surveillance, Epidemiology and End Results Program), National Cancer Institute [3]
Dane z 1998 odnoszą się do średniej 1996–1998, dane z 2013 odnoszą się do średniej 2007–2013. Dane dotyczą populacji białej z USA.

W zakresie tych nowotworów, gdzie obecne wskaźniki pięcioletniego przeżycia są niskie, postęp naukowy będzie miał szczególne znaczenie. Szczególnie dlatego, że występują one z różną częstością w społeczeństwie. Przykładowo, nowotwory trzustki zdarzają się relatywnie rzadko, wobec zdecydowanie powszechniejszych nowotworów piersi czy płuca. Rysunek 5 przedstawia zestawienie zapadalności na choroby nowotworowe w Polsce w zestawieniu ze śmiertelnością z nimi związaną.

Najczęściej występującym nowotworem w Polsce w przypadku kobiet jest nowotwór piersi, występujący z częstością 53 przypadków na 100 000 mieszkank. W przypadku mężczyzn najczęściej występuje nowotwór prostaty, którego zapadalność wyniosła w 2017 roku 47,7 na 100 000 mieszkańców. Pomimo relatywnie częstego występowania, śmiertelność związana z tymi chorobami kształtuje się na poziomie odpowiednio 15,0 i 13,8 przypadków na 100 000 kobiet i mężczyzn w skali roku. Oznacza to, że również w przypadku Polski, diagnoza nowotworowa może być diagnozą choroby o charakterze przewlekłym. Co więcej, przedstawione dane sugerują, że populacja pacjentów zmagających się z tymi typami nowotworów w Polsce będzie się zwiększać. Innym przykładem jest niestety nowotwór płuca i oskrzela, który co do bezwzględnej częstotliwości jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w polskiej populacji. W samym 2017 roku zdiagnozowano ponad 21,5 tysiąca przypadków [27]. To więcej niż nowotworów piersi, gdzie postawiono około 18,5 tysiąca diagnoz, czy przypadków raka prostaty, stwierdzonego u nieco ponad 16 tysięcy mężczyzn. Nowotwór płuc charakteryzuje się równocześnie bardzo wysoką śmiertelnością. W przypadku mężczyzn standaryzowany współczynnik śmiertelności z powodu nowotworów płuc przewyższa zapadalność na tę chorobę, co oznacza, że jest to diagnoza związana z wyjątkowo niekorzystną prognozą. Skutkuje to dużą liczbą przedwczesnych zgonów oraz istotnym obciążeniem społecznym spowodowanym przez tę chorobę.

Wskaźnik DALY (ang. disability-adjusted life year, lata życia skorygowane o niepełnosprawność) jest szeroko stosowaną w literaturze miarą obciążenia społecznego związanego z chorobami. Uwzględnia lata życia utracone w związku z przedwczesnym zgonem, a także czas życia pacjenta, spędzony w niepełnym stanie zdrowia. Przyczyną zmniejszenia jakości życia mogą być przykładowo niepełnosprawność, objawy choroby czy skutki niepożądane leczenia [5]. Przewagą DALY nad innymi wskaźnikami, takimi jak śmiertelność czy zapadalność jest to, że uwzględnia ona stan pacjenta podczas terapii oraz jej długość, a więc jest bliższa faktycznemu obciążeniu chorobą, która dotyka pacjenta na wielu poziomach.

Rysunek 5. Zapadalność i śmiertelność w związku z chorobami nowotworowymi w Polsce w 2017 roku w podziale na płeć, z uwzględnieniem standaryzacji ze względu na wiek



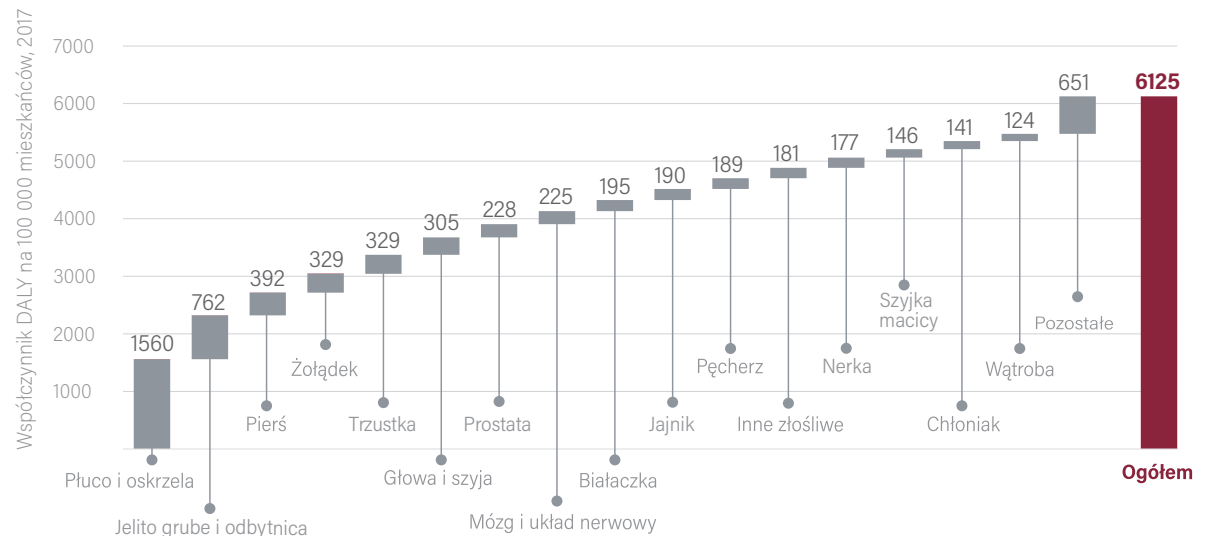
Źródło: Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A, Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2017 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2019.

Rysunek 6 przedstawia obciążenie społeczeństwa polskiego w związku z różnymi rodzajami chorób nowotworowych w 2017 roku. Około 25% obciążenia związane jest z nowotworami płuc i oskrzeli. Wynika to z faktu, że przeżywalność pacjentów z rakiem płuca zaprezentowana m.in. na Rysunku 4 jest niska wobec innych rodzajów nowotworów, a występuje on w społeczeństwie relatywnie często, co skutkuje znaczną liczbą utraczonych lat życia spowodowanych przedwczesnym zgonem pacjenta. Piątym nowotworem pod względem DALY jest rak trzustki, który zdarza się w Polsce rzadko, jednak brak skutecznych opcji terapeutycznych skutkuje bardzo wysoką śmiertelnością wśród pacjentów, także w młodym wieku.

Każdy postęp w onkologii jest wartościowy, ze względu na znaczenie terapii w walce z chorobą. Niemniej, szczególna uwaga naukowców i badaczy powinna być przyłożona do tych obszarów, które związane są z najcięższymi konsekwencjami społecznymi, a więc zarówno po stronie poprawy rokowania wyjątkowo ciężkich odmian choroby, jak i zwiększenia skuteczności terapii w nowotworach dotyczących bardzo dużych grup pacjentów. Nowotwory trzustki, żołądka czy wątroby są obecnie związane z bardzo niekorzystnym rokowaniem, co oznacza, że cierpiący na nie pacjenci w momencie diagnozy mają bardzo ograniczone opcje leczenia. Z drugiej strony, pomimo tego że terapie w zakresie raka piersi w ostatnich latach mocno się rozwinęły, to jednak wciąż choroba ta zbiera potężne żniwo dotykając ogromnych grup kobiet. W przypadku raka płuca sytuacja jest szczególnie dotkliwa, gdyż nie dość, że zdarza się często, to jeszcze wciąż obszar do poprawy jest znaczny.

Nie ulega wątpliwości, że walka medycyny na polu chorób onkologicznych jeszcze nie została zakończona. Niemniej, optymizmem napawa fakt, że z każdym kolejnym rokiem pojawia się więcej opcji leczenia, metody detekcji są coraz bardziej precyzyjne, i dla coraz większej grupy pacjentów diagnoza nowotworowa nie jest tożsama z wyrokiem. Kolejne odkrycia dają nadzieję nowym grupom pacjentów i ich rodzin.

Rysunek 6. Współczynnik DALY na 100 000 mieszkańców Polski w związku z chorobami nowotworowymi 2017



Źródło: Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) [1]

Trendy w światowej onkologii

Terapie genowe

Terapia genowa polega na wprowadzeniu obcego odcinka kwasu nukleinowego DNA lub RNA o prawidłowym zapisie genetycznym do wnętrza komórki chorej osoby. Zmutowany gen zastąpiony jest w ten sposób przez prawidłowy zapis genetyczny. Terapia genowa może też zmodyfikować aktywność poszczególnych genów tak, by ustąpiły objawy choroby. Jedną z metod terapii genowych w onkologii jest CAR-T, od nazwy zmodyfikowanych komórek (chimeryczny receptor antygenowy komórek T, ang. T cell chimeric antigen receptor) [6]. Kymriah (tisagenlecleucel) była pierwszą terapią tej klasy, która uzyskała rejestrację Amerykańskiej Agencji Leków i Żywności (Food and Drug Administration, FDA) w 2017 roku [7]. Dedykowana w pierwszej kolejności dzieciom, młodzieży i młodym dorosłym (w wieku do 25 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji, lub w fazie drugiego lub kolejnego nawrotu [8]. Terapia polega na pobraniu od danego pacjenta jego własnych komórek immunologicznych, poddaniu ich procesowi biotechnologicznemu, a następnie podanie ich z powrotem pacjentowi. Drugim dostępnym na rynku produktem wykorzystującym technologię CAR-T jest Yescarta (aksykabtagen cyloleucel), wskazany w leczeniu chłoniaków z dużych komórek B [9]. Terapie CAR-T zyskały spory rozgłos, ze względu na skuteczność jaką wykazywały u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami krwi. Obecnie są testowane w licznych badaniach pod kątem przydatności również w innych nowotworach [10].

Płynne biopsje

Tradycyjna metoda diagnozowania charakteru guza zidentyfikowanego metodą palpacyjną lub w diagnostyce obrazowej wymaga potwierdzenia histopatologicznego, a więc odpowiedniego przygotowania materiału pobranego od pacjenta oraz oceny komórek pod mikroskopem przez lekarza specjalistę. Możliwość zastosowania tej metody pojawia się często niestety dopiero w momencie, kiedy obecność guza została potwierdzona innymi środkami. W przypadku wybranych nowotworów może to oznaczać już znaczny stopień zaawansowania choroby. Co więcej, w niektórych diagnozach sam proces pobrania próbki może wiązać się z poważnym ryzykiem dla pacjenta. Stąd jednym z trendów, który będzie kształtował opiekę onkologiczną w najbliższych latach jest idea płynnej biopsji, czyli diagnostyki nowotworowej z krwi pacjenta [11]. Opiera się ona na poszukiwaniu zmutowanego DNA lub konkretnych białek pochodzących z guza we krwi pacjenta. Ta metoda, choć jeszcze niedoskonała ze względu na występowanie wyników fałszywie dodatnich, potencjalnie jest w stanie umożliwić diagnozowanie chorób na bardzo wczesnym stadium, na przykład przy okazji rutynowych badań krwi. To z kolei zwiększa szanse powodzenia leczenia.

Dodatkową korzyścią płynącą ze stosowania płynnej biopsji jest możliwość wczesnej personalizacji terapii. Zidentyfikowanie konkretnych markerów nowotworu umożliwi lekarzowi

dobranie na wczesnym etapie najbardziej skutecznej terapii, która będzie w celowany sposób atakować komórki nowotworu [12].

Rozwój w zakresie badań klinicznych

Badania kliniczne stanowią kluczowy element procesu opracowania nowego leku. Ich zadaniem jest określenie nie tylko przydatności danej terapii w rozwiązaniu problemu zdrowotnego, ale także ocena bezpieczeństwa jego stosowania oraz wpływu na pacjenta. Tradycyjnie badania kliniczne przeprowadzane są na restrykcyjnie dobranej grupie pacjentów, którzy poza badaną jednostką chorobową nie są obciążeni dodatkowymi chorobami, które mogłyby wpłynąć w jakiś sposób na wyniki badania efektywności klinicznej lub bezpieczeństwa stosowania. Dodatkowe obciążenia (np. choroby współistniejące, takie jak chociażby cukrzyca czy nadciśnienie, czy sam wiek pacjenta) mogą wpływać na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas trwania badania. Co więcej, leki, które pacjent przyjmuje w związku z chorobami współistniejącymi, ze względu na ich interakcje, mogą wpłynąć na finalnie obserwowaną skuteczność badanej terapii innowacyjnej.

Należy pamiętać, że każde zdarzenie niepożądane zidentyfikowane w badaniu klinicznym (reakcja alergiczna, pogorszenie stanu pacjenta, zgon), nawet jeśli nie jest możliwe wykazanie bezpośredniego związku przyczynowo skutkowego z podawaniem nowego preparatu, może skutkować zwiększonym nadzorem regulatora, koniecznością modyfikacji protokołu, a w skrajnych przypadkach nawet zawieszeniem badania. Ma to ogromny wpływ na koszty ponoszone przez podmiot zlecający dane badanie. Dodatkowo, im lepsze wyniki badania, to znaczy, im większą przewagę nad terapiami alternatywnymi uda się wykazać, tym szybsza ścieżka dopuszczenia terapii na rynek, większa szansa na uzyskanie refundacji przez płatnika, a zatem większa atrakcyjność komercyjna innowacji.

Jednak w codziennej praktyce klinicznej tacy „modelowi pacjenci” należą do mniejszości. W dobie starzejących się społeczeństw w krajach zachodnich coraz częściej lekarze mają pod opieką pacjentów z wieloma obciążeniami i długą historią leczenia, u których trudno przewidzieć skutki zastosowania kolejnego preparatu. Sponsorzy badań klinicznych, chcąc bronić się przed ryzykiem uzyskania słabszych wyników, często wykluczali pacjentów z dodatkowym obciążeniem z uczestnictwa w badaniach. W efekcie, mniej niż 5% pacjentów onkologicznych bierze udział w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami [13], które często stanowią ostatnią deskę ratunku po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych.

Aby przeciwdziałać temu zjawisku, FDA ogłosiła w 2019 roku regulacje, których celem jest zniesienie barier uczestnictwa w badaniach klinicznych [14]. Chodzi przede wszystkim o weryfikację niepotrzebnie sztywnych kryteriów przyjęcia pacjenta do badania, aby przeciwdziałać ograniczeniu dostępu pacjentów do badań nad innowacyjnymi terapiami, a także uzyskiwaniu wyników które nie będą reprezentatywne wobec faktycznej populacji docelowej, u której dany produkt będzie stosowany.

Big Data oraz zaawansowana analityka

Rozwój nowych technologii spowodował dynamiczny przyrost ilości generowanych i gromadzonych na świecie danych. Dane te umożliwiają zrozumienie i modelowanie zjawisk na dotąd nieosiągalnym poziomie, zarówno pod kątem dokładności, prędkości generowania nowych dowodów jak i zastępowania metod eksperymentalnych za pomocą modeli wykorzystujących narzędzia uczenia maszynowego i sztucznej inteligencji.

Big Data to także duża szansa dla rozwoju onkologii. Dzięki zaawansowanym modelom bioinformatycznym poprawia się rozumienie genetyki chorób nowotworowych, czynników wpływających na rozwój nowotworu, mechanizmów jego działania oraz sposobów selektywnego niszczenia wyłącznie chorych komórek, możliwe było stworzenie nowoczesnych terapii i wydłużenie życia milionom pacjentów na świecie.

Technologia jednak umożliwiła nie tylko głębsze zrozumienie aspektów biologicznych. Dzięki rozwojowi narzędzi analizy danych możliwe jest również opracowanie teoretycznych cząsteczek, które wychodziłyby naprzeciw konkretnej cesze choroby. Cząsteczki, które zostaną ocenione jako wysokopotencjałowe mogą być w kolejnej fazie poddane wieloetapowej symulacji, pod kątem chociażby farmakokinetyki, selektywności oddziaływania na konkretny rodzaj komórek, wywoływania działań niepożądanych. Wszystko to odbywa się w pamięci komputera, co w radykalny sposób skraca czas potrzebny na opracowanie nowego kandydata na lek, ale również obniża koszty i zwiększa bezpieczeństwo, dzięki wyeliminowaniu części procesu weryfikacyjnego, który do tej pory odbywał się w laboratorium przy wykorzystaniu zwierząt czy ludzi. Taką aktywnością zajmuje się już kilka firm na świecie, z dłuższą lub krótszą historią. Między innymi są to: BenevolentAI [15] z Wielkiej Brytanii, InSilico Medicine [16] z Hong Kongu czy Berg Health [17] z USA. Onkologia jest tylko jednym z obszarów aktywności wspomnianych firm.

Kolejnym przykładem zastosowania danych w rozwoju terapii onkologicznych jest wykorzystanie istniejących danych o rzeczywistych przypadkach medycznych (elektroniczna dokumentacja medyczna, ang. electronic medical records, EMR). Takie dane mogą posłużyć przykładowo do weryfikacji efektywności nowych terapii podczas badań klinicznych. Potencjał takiego zastosowania istniejących danych jest ogromny, z kilku powodów. Po pierwsze, mógłby skrócić długi czas trwania badań na szerokiej populacji, niezbędnych do wykazania skuteczności (tzw. badania trzeciej fazy), a więc przyspieszyć wprowadzanie innowacji do praktyki, poszerzając dostępność potrzebującym pacjentom. Po drugie, mógłby zmniejszyć koszty przeprowadzania badania klinicznego nad daną substancją, a tym samym umożliwić badanie większej liczby nowych cząsteczek. Po trzecie, umożliwiając tworzenie wirtualnych grup kontrolnych w badaniach na podstawie historycznych danych, można zaadresować problem ryzyka (po stronie pacjenta) oraz dylematu moralnego (po stronie le-

karza), gdzie protokół badania wymaga podawania aktywnej substancji tylko części badanej populacji. Wirtualne ramię kontrolne oznacza, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do badania otrzymują substancję aktywną, która porównywana jest do skuteczności terapii u pacjentów, którzy byli leczeni poza badaniem. Taką aktywność prowadzi już między innymi amerykańska spółka Flatiron Health [19], umożliwiając badaczom, klinicytom i organizacjom uzyskać dostęp do szczegółowych danych o pacjentach onkologicznych ze Stanów Zjednoczonych.

Ciekawą inicjatywę oferuje brytyjski Health Data Insights [20], który w trosce o anonimowość pacjentów udostępnia podmiotom „sztuczną” bazę danych na temat pacjentów onkologicznych z Wielkiej Brytanii. Jest to baza umożliwiająca m.in. ocenę wielkości populacji pacjentów z konkretnym podtypem nowotworu i odpowiednich charakterystykach demograficznych (na przykład pod kątem wspomnianych ramion kontrolnych badań klinicznych), ale zawierająca całkowicie zanonimizowane dane, uniemożliwiające identyfikację konkretnego pacjenta. Dzięki temu możliwe jest prowadzenie badań naukowych bez niebezpieczeństwa związanego z naruszeniem przepisów prawa w zakresie ochrony danych osobowych lub ochrony tożsamości pacjentów.

Również polskie firmy są aktywne na arenie wykorzystania Big Data w poprawie jakości w onkologii. Warszawska spółka Saventic Health [21] analizuje dane medyczne, a w szczególności wyniki badań laboratoryjnych, wykorzystując algorytmy sztucznej inteligencji, aby umożliwić postawienie diagnozy, między innymi w chorobach onkologicznych, zanim będzie to możliwe dla lekarza prowadzącego.

Medycyna precyzyjna

Coraz szersza wiedza i rozumienie patogenezы nowotworów skutkuje możliwością lepszej klasyfikacji poszczególnych procesów chorobowych. Dzięki uwzględnieniu indywidualnych cech zarówno pacjenta jak i jego choroby możliwe jest lepsze dopracowanie celowanej terapii, a tym samym zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania korzystnych wyników. W przypadku chorób nowotworowych indywidualne podejście, oparte o genetykę doprowadziło do spektakularnych przełomów. Dodatkowo aktualny trend przenoszenia terapii celowanych na wczesne etapy leczenia będzie wzmacniał postęp w zakresie przeżyć wieloletnich.

Identyfikacja konkretnej mutacji genowej (jak HER2 w przypadku terapii raka piersi, EGFR w raku płuca, BRCA w raku jajnika czy BRAF w czerniaku) umożliwia podanie terapii, która w precyzyjny sposób łączy się z receptorem na powierzchni guza powstrzymując jego wzrost. Warunkiem skuteczności stosowanej terapii celowanej jest zatem obecność konkretnej mutacji u danego pacjenta. Podanie leku u pacjenta u którego mutacja nie występuje nie przyniesie oczekiwanych efektów. W efekcie ten sam lek podany przykładowo dwóm pacjentkom z rakiem piersi może przynieść zupełnie różne rezultaty.

Specyfika profilu genetycznego guza jest w niektórych przypadkach ważniejsza nawet od ogniska pierwotnego nowotworu. W przełomowej decyzji z 2017 roku FDA dopuściła stosowanie pembrolizumabu (Keytruda), do stosowania u pacjentów u których występują przerzuty lub guz

² Należy zauważyć, że nowoczesne badania kliniczne, tak w onkologii jak i w innych przewlekłych terapiach, zazwyczaj porównują standardową terapię (np. chemioterapię) do terapii wzbogaconej o nowy lek. Sytuacje, gdzie część badanej populacji otrzymuje leczenie wyłącznie paliatywne (niemodyfikujące przebiegu choroby) lub otrzymuje wyłącznie placebo praktycznie już nie występuje (por. [16])

jest niereskcyjny, niezależnie od tego, skąd wywodzi się choroba [22]. Warunkiem dopuszczenia stosowania produktu była identyfikacja konkretnych markerów. Decyzyja ta ma szansę wpłynąć na obowiązujące paradygmaty jeśli chodzi o leczenie, i jeszcze umocnić znaczenie diagnostyki molekularnej w onkologii.

Dostęp do leczenia w Polsce

Zmniejszenie zapadalności oraz przedwczesnej umieralności spowodowanej chorobami onkologicznymi jest jednym z priorytetów zdrowotnych państwa polskiego wskazanych w Rozporządzeniu z 27 lutego 2018 przez Ministra Zdrowia [23], jako że choroby onkologiczne stanowią drugie, po chorobach układu sercowo-naczyniowego, obciążenie społeczne, zarówno w zakresie śmiertelności jak i niepełnosprawności i cierpienia jakie za sobą niosą.

Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie onkologiczne w latach 2013-2018 wraz z prognozą na 2019-2020, a także udział wydatków planie finansowym Funduszu przedstawia rysunek 7.

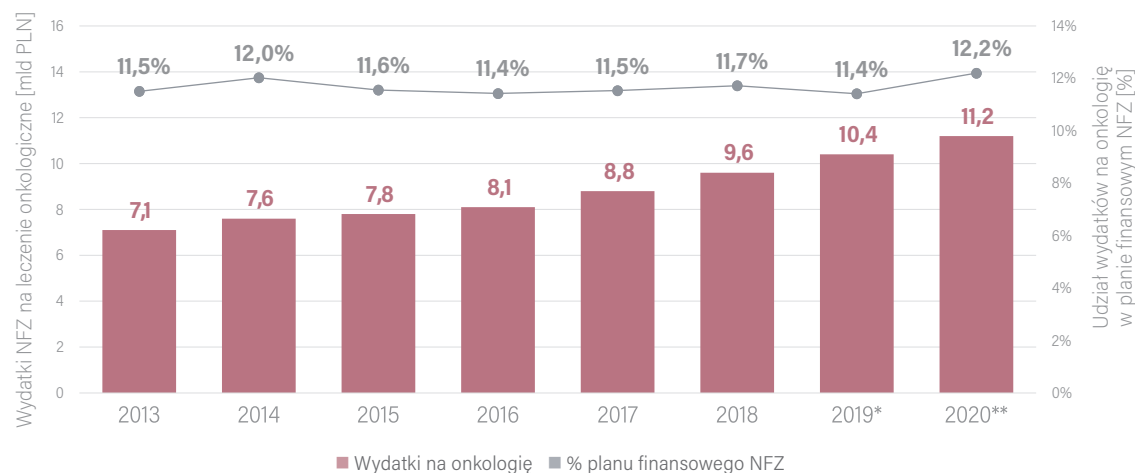
Wydatki na leczenie onkologiczne stanowią około 12% całkowitego budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Koszty terapii onkologicznej, szczególnie w zakresie farmakoterapii, leżą poza zasięgiem finansowym zdecydowanej większości pacjentów. Stąd, refundacja leczenia przez państwo jest często jedyną szansą na uzyskanie dostępu do innowacyjnych leków. Co prawda na rynku działa wiele fundacji oferujących pomoc pacjentom, którzy z różnych powodów nie kwalifikują się do leczenia finansowanego ze środków publicznych, to jednak ze względu na skalę wyzwań finansowych nie są w stanie sprostać potrzebom wszystkim. Oznacza to, że w miarę rosnących potrzeb społecznych związanych z leczeniem chorób onkologicznych obciążenie dla finansów NFZ będzie się zwiększać.

Przyjęta w 2018 roku Polityka Lekowa Państwa [26] zakłada poszerzenie katalogu substancji dostępnych dla pacjentów w ramach finansowania publicznego zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i z zachowaniem ograniczeń dostępnego budżetu. W ostatnich latach liczba nowych leków dostępnych w refundacji w Polsce istotnie się zwiększyła. W samym 2019 roku do refundacji w ramach programów lekowych wprowadzono 37 produktów (nowych substancji lub nowych wskazań) [24].

Mimo to, dostępność nowoczesnego leczenia onkologicznego w Polsce w dalszym ciągu odstaje od standardów w innych krajach europejskich.

Rysunek 7. Wydatki na onkologię a plan finansowy NFZ, 2013–2020



Źródło: Opracowanie NFZ p.t.: „Wydatki na onkologię 2013-2018”, [22]. Plany finansowe NFZ za lata 2013-2020, stan na 29 marca 2020, [23]. Wydatki na onkologię w latach 2019-2020 są prognozą NFZ. Plan finansowy NFZ na 2020 nie jest ostateczny.

Tabela 1. Wykaz wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia na onkologię w 2019 r., w podziale na rodzaje świadczeń.

AMBULATORYJNE ŚWIADCZENIA SPECJALISTYCZNE	866 379 005 zł
LECZENIE SZPITALNE – oddziały	3 855 519 336 zł
LECZENIE SZPITALNE – chemioterapia	1 507 002 864 zł
LECZENIE SZPITALNE – radioterapia	1 232 755 503 zł
LECZENIE SZPITALNE – programy lekowe	2 323 808 068 zł

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

Rejestracje nowych leków przeciwnowotworowych w statystykach EMA i FDA – analiza przekrojowa 2015–2019

Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA

Wprowadzenie

W rozdziale dokonano analizy ilościowej i jakościowej rejestracji nowych leków w terapii nowotworów przez Europejską Agencję Leków (EMA) i Agencję Żywności i Leków (FDA) na tle rejestracji nowych leków ogółem na podstawie rocznych raportów EMA i FDA. Analiza przekrojowa objęła pięcioletni okres czasu (lata 2015–2019) oraz kategorie: nowotwory lite, nowotwory krwi i rodzaje nowotworów.

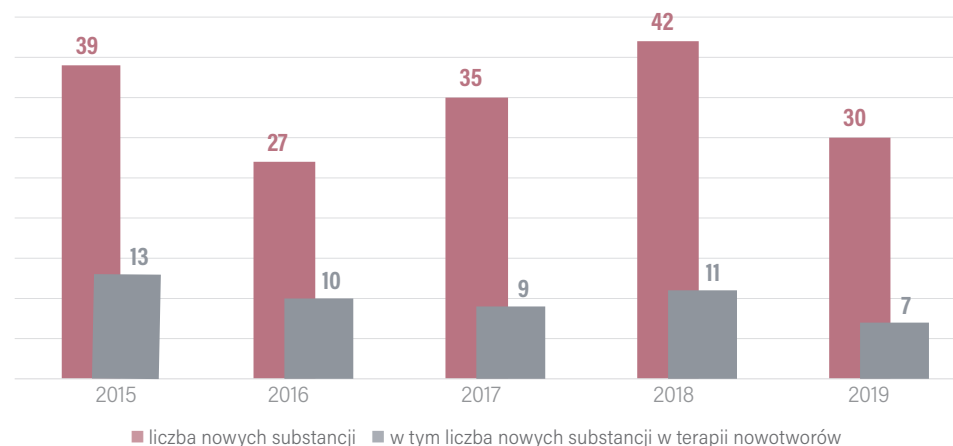
1.1. Rejestracje nowych leków przeciwnowotworowych w statystykach EMA – analiza przekrojowa 2015–2019

W latach 2015–2019 Europejska Agencja Leków (EMA) dopuściła do obrotu łącznie 173 nowe substancje czynne, w tym 50 nowych substancji czynnych w obszarze terapii nowotworów: onkologii (guzy lite) oraz hematologii (nowotwory krwi). W 2019 r. zarejestrowano 30 nowych substancji czynnych ogółem – w tym 7 w terapii nowotworów. W 2018 r. – 42 nowych substancji czynnych ogółem – w tym 11 w terapii nowotworów. W 2017 r. zarejestrowano 9 nowych substancji czynnych w terapii nowotworów spośród 35 wszystkich nowych substancji czynnych. W 2016 r. w terapii nowotworów dopuszczono 10 nowych substancji czynnych spośród 27 nowych substancji. Spośród 39 zatwierdzonych nowych substancji czynnych w 2015 r. dopuszczono do obrotu 13 nowych leków przeciwnowotworowych.

Nowe substancje czynne wprowadzone do obrotu w obszarze terapii nowotworów stanowiły w 2015 r. stanowiły 33% wszystkich substancji czynnych wprowadzonych do obrotu. W 2016 r. udział procentowy substancji czynnych zarejestrowanych w terapii nowotworów wynosił 37%. W 2017 r. substancje czynne w terapii nowotworów stanowiły 26%, w 2018 r. – 26%, a w 2019 r. 23% wszystkich zarejestrowanych nowych substancji czynnych.

Rok	Liczba zarejestrowanych nowych substancji	W tym liczba nowych substancji zarejestrowanych w terapii nowotworów	Odsetek nowych substancji zarejestrowanych w terapii nowotworów
2015	39	13	33%
2016	27	10	37%
2017	35	9	26%
2018	42	11	26%
2019	30	7	23%

Rysunek 8. Liczba nowych substancji czynnych zarejestrowanych ogółem, w tym nowe substancje czynne w terapii nowotworów w latach 2015–2019, wg EMA



Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportów rocznych EMA

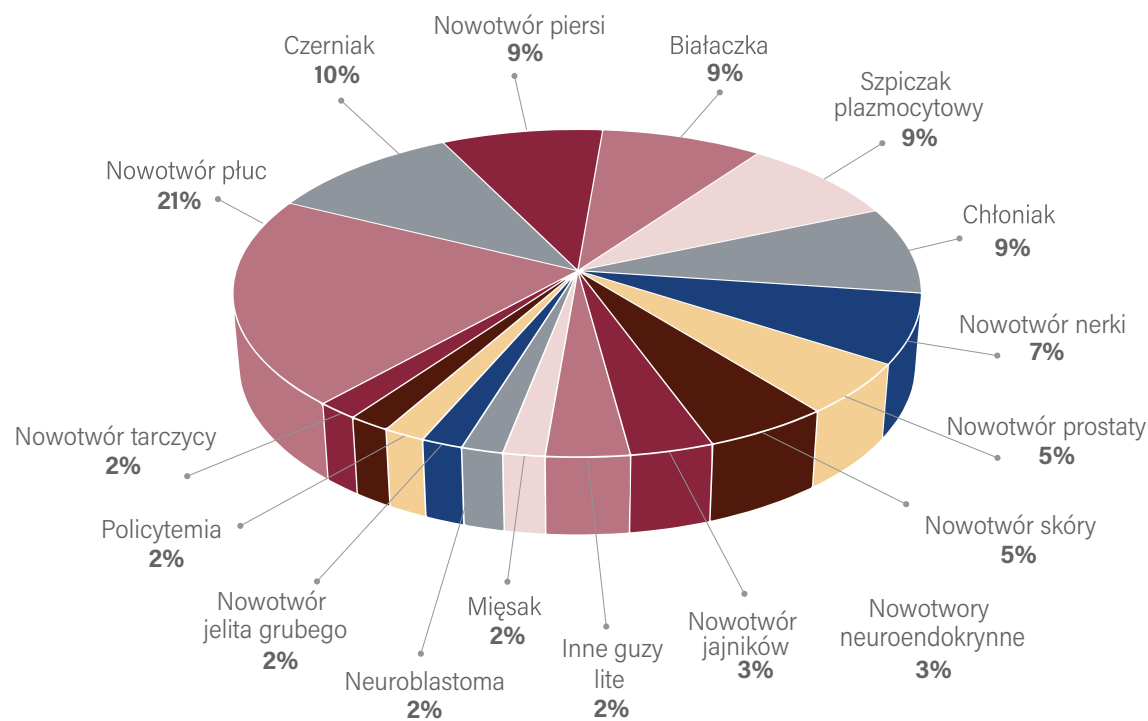
W latach 2015–2019 najczęściej nowych substancji czynnych Europejska Agencja Leków zarejestrowała w obszarze leczenia nowotworów płuc – 12. 6 nowych substancji czynnych zarejestrowano w leczeniu czerniaka, 5 w leczeniu nowotworów piersi, 5 w leczeniu białaczki i 5 w leczeniu szpiczaka, a także 5 w leczeniu chłoniaka.

Tabela 2. Liczba wprowadzonych nowych substancji czynnych przez Europejską Agencję Leków w terapii nowotworów, wg wskazań, w latach 2015–2019

Rodzaj nowotworu	Liczba zatwierdzonych produktów leczniczych
Nowotwór płuc	12
Czerniak	6
Nowotwór piersi	5
Białaczka	5
Szpiczak plazmocytowy	5
Chłoniak	5
Nowotwór nerki	4
Nowotwór prostaty	3
Nowotwór skóry	3
Nowotwory neuroendokrynne	2
Nowotwór jajników	2
Inne guzy łe	1
Mięsak	1
Neuroblastoma	1
Nowotwór jelita grubego	1
Nowotwór tarczycy	1
Policytemia	1

Największy udział wskazań nowych substancji czynnych w obszarze terapii nowotworów stanowił nowotwór płuc – 21%, czerniak – 10%, nowotwór piersi – 9%, szpiczak plazmocytowy – 9% oraz białaczka – 9% oraz chłoniak – 9%.

Rysunek 9. Udział poszczególnych wskazań wprowadzonych do obrotu nowych produktów leczniczych w terapii nowotworów w latach 2015–2019, wg EMA



Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportów EMA

1.2. Rejestracje nowych leków przeciwnowotworowych w statystykach FDA – analiza przekrojowa 2015–2019

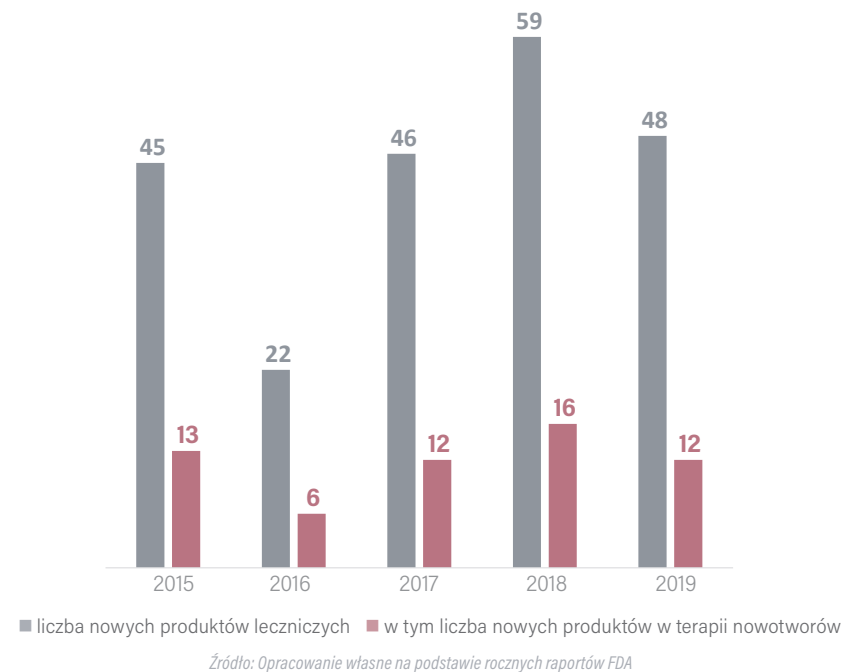
W latach 2015–2019 Agencja Żywności i Leków (FDA) dopuściła do obrotu 220 nowych produktów leczniczych. Spośród 220 dopuszczonych do obrotu nowych produktów leczniczych – 59 leków zatwierdzono w obszarze terapii nowotworów: onkologii (guzy lite) oraz hematologii (nowotwory krwi). W 2019 r. zarejestrowano 48 nowych produktów leczniczych – w tym 12 w terapii nowotworów. W 2018 r. – 59 nowych produktów ogółem – w tym 16 w terapii nowotworów. W 2017 r. zarejestrowano 12 nowych leków w terapii nowotworów spośród 46 wszystkich nowych substancji czynnych. W 2016 r. w terapii nowotworów dopuszczono 6 nowych substancji czynnych spośród 22 nowych substancji. Spośród 45 zatwierdzonych nowych substancji czynnych w 2015 r. dopuszczono do obrotu 13 nowych leków przeciwnowotworowych.

Tabela 3. Liczba nowych produktów leczniczych ogółem, w tym liczba nowych produktów leczniczych w terapii nowotworów wprowadzona na rynek w latach 2015–2019, wg FDA

Rok	Liczba zarejestrowanych nowych substancji	W tym liczba nowych substancji zarejestrowanych w terapii nowotworów	Odsetek nowych substancji zarejestrowanych w terapii nowotworów
2015	45	13	29%
2016	22	6	27%
2017	46	12	26%
2018	59	16	27%
2019	48	12	25%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportów FDA

Rysunek 10. Liczba nowych produktów leczniczych ogółem, w tym liczba nowych produktów leczniczych w terapii nowotworów wprowadzona na rynek w latach 2015–2019, wg FDA



Nowe produkty lecznicze wprowadzone do obrotu przez Agencję Żywności i Leków w obszarze terapii nowotworów stanowiły w 2015 r. 29% wszystkich produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu, w 2016 r. – 27%, w 2017 r. – 26%, w 2018 r. – 27%, a w 2019 r. – 25%.

W latach 2015–2019 najczęściej produktów leczniczych Agencja Żywności i Leków wprowadziła do obrotu w obszarze leczenia nowotworów piersi i płuc – po 7, kolejno w obszarze leczenia ostrej białaczki szpikowej i szpiczaka plazmocytoowego – po 5 leków.

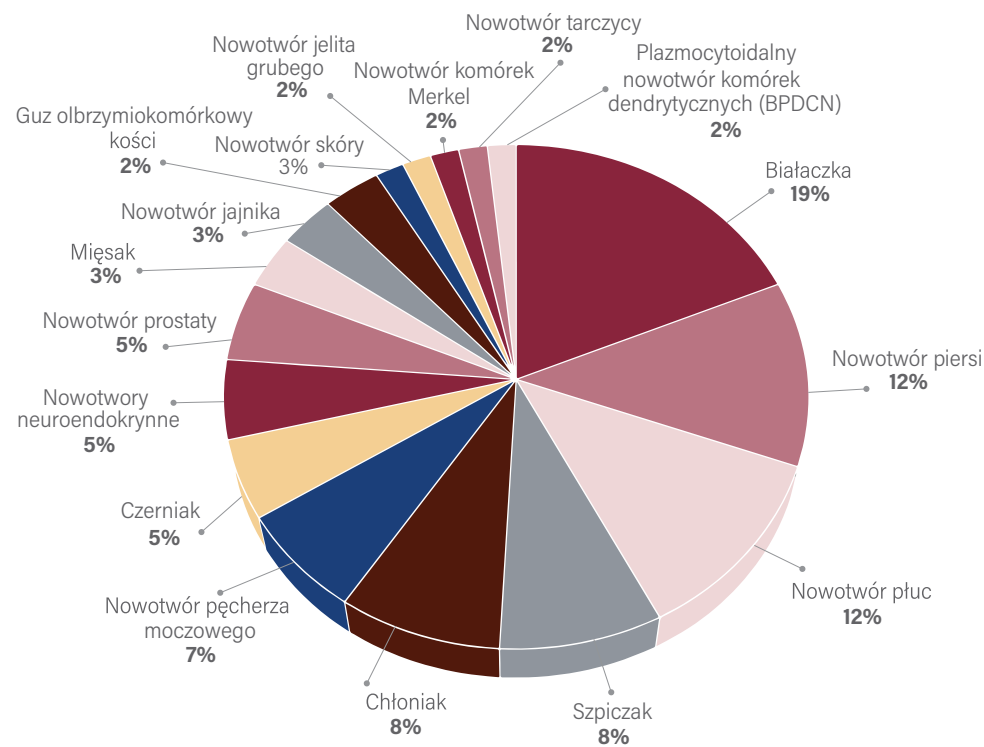
Tabela 4. Liczba wprowadzonych do obrotu nowych produktów leczniczych w terapii nowotworów wg wskazań, w latach 2015–2019, wg FDA

Rodzaj nowotworu	Liczba zatwierdzonych produktów leczniczych
Nowotwór piersi	7
Nowotwór płuc	7
Ostra białaczka szpikowa	5
Szpiczak plazmocytoowy	5
Nowotwór pęcherza moczowego	4
Czerniak	3
Nowotwory neuroendokrynne	3
Nowotwór prostaty	3
Mięsak tkanek miękkich	2
Nowotwór jajnika	2
Nowotwór skóry	2
Ostra białaczka limfoblastyczna	2
Przewlekła białaczka limfocytowa	2
Białaczka włochatokomórkowa	1
Chłoniak z komórek płaszczą	2
Chłoniak nieziarniczny	1
Chłoniak z komórek B	1
Guz olbrzymiokomórkowy kości	1
Nawrotowy chłoniak pęcherzykowy	1
Nowotwór jelita grubego	1
Nowotwór komórek Merkel	1
Nowotwór szpiku kostnego	1
Nowotwór tarczycy	1
Plazmocytoidalny nowotwór komórek dendrytycznych (BPDCN)	1

W latach 2015–2019 dopuszczono do obrotu łącznie 59 nowych produktów leczniczych w obszarze terapii nowotworów, w tym 39 produktów leczniczych, które były dedykowane guzom litym (66%), a 20 produktów leczniczych dotyczyło obszaru nowotworów krwi (34%).

Największy udział wskazań wg liczby wprowadzonych do obrotu produktów leczniczych w terapii nowotworów, w latach 2015–2019 stanowiła białaczka – 19%, kolejno nowotwór piersi i nowotwór r płuc – po 12%.

Rysunek 11. Udział poszczególnych wskazań, wg liczby wprowadzonych do obrotu nowych produktów leczniczych w terapii nowotworów, w latach 2015–2019, wg FDA

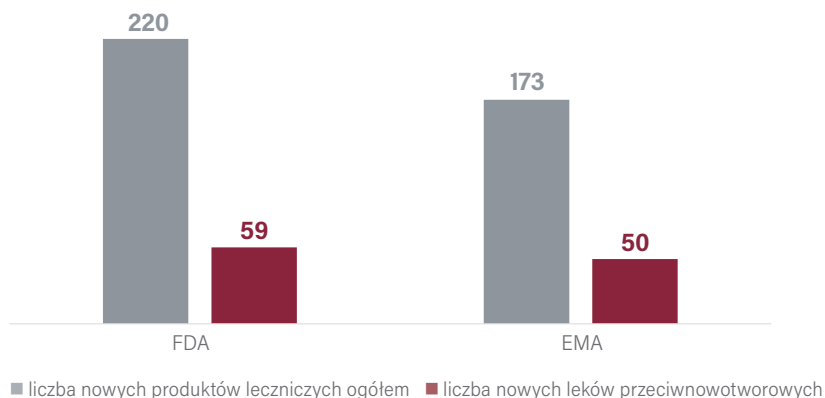


Źródło: Opracowanie własne na podstawie rocznych raportów FDA

1.3. Rejestracje nowych leków ogółem oraz nowych leków przeciwnowotworowych w statystykach EMA i FDA w latach 2015–2019 – analiza porównawcza

W latach 2015–2019 Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała 173 nowe produkty lecznicze, natomiast w tym samym okresie czasu Agencja Żywności i Leków (FDA) dopuściła do obrotu 220 produktów leczniczych. Spośród 173 produktów leczniczych, będących nowymi substancjami czynnymi, które zatwierdziła EMA w okresie 2015–2019, 50 produktów było dedykowanych obszarowi terapii nowotworów. W przypadku FDA spośród zatwierdzonych 220 produktów leczniczych w latach 2015–2019 odnotowano 59 nowo zarejestrowanych leków przeciwnowotworowych.

Rysunek 12. Rejestracje nowych leków ogółem, w tym nowych leków przeciwnowotworowych w statystykach EMA i FDA w latach 2015–2019



Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportów EMA i FDA

W latach 2015–2019 EMA zarejestrowała zdecydowanie mniej produktów leczniczych niż FDA – dokładnie o 47 produktów leczniczych mniej. W 2015 roku FDA zarejestrowała 45 produktów leczniczych, a EMA o 6 produktów leczniczych mniej. W 2016 roku EMA zarejestrowała o 5 produktów leczniczych więcej. W 2017 roku FDA zarejestrowała o 11 produktów leczniczych więcej, w 2018 roku o 17 produktów leczniczych więcej, a w 2019 roku o 18 produktów leczniczych więcej.

Tabela 5. Rejestracje nowych leków ogółem w statystykach EMA i FDA w latach 2015–2019

Rok	Liczba zarejestrowanych nowych leków ogółem	
	FDA	EMA
2015	45	39
2016	22	27
2017	46	35
2018	59	42
2019	48	30
Razem	220	173

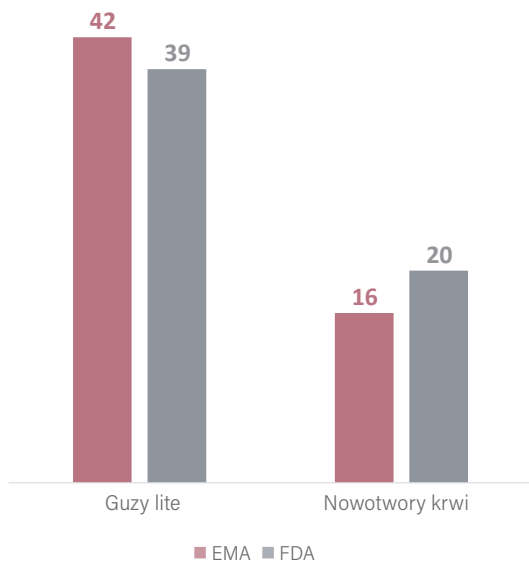
Porównując dane za poszczególne lata można zauważyć, że w ostatnich trzech latach – 2016, 2017 i 2019 EMA rejestrowała mniej nowych leków ogółem w porównaniu do FDA, choć nie były to znaczące różnice. Przy czym w 2015 roku zarejestrowały tyle samo produktów leczniczych w onkologii, w 2016 roku EMA zarejestrowała o 4 produkty lecznicze w onkologii więcej, z kolei w 2017 roku FDA zarejestrowała o 3 produkty lecznicze w onkologii więcej niż EMA. W 2018 i 2019 roku FDA zarejestrowała więcej produktów leczniczych w obszarze leczenia nowotworów – odpowiednio o 5 więcej w 2018 roku oraz o 5 więcej w 2019 roku.

Tabela 6. Rejestracje nowych leków przeciwnowotworowych w statystykach EMA i FDA w latach 2015–2019

Rok	Liczba zarejestrowanych nowych leków przeciwnowotworowych	
	FDA	EMA
2015	13	13
2016	6	10
2017	12	9
2018	16	11
2019	12	7
Razem	59	50

Spośród 50 produktów leczniczych zarejestrowanych w latach 2015–2019 przez EMA w obszarze terapii nowotworów, gdzie niektóre miały więcej niż jedno wskazanie, 42 produkty lecznicze były dedykowane leczeniu guzów litych, a 16 produktów leczniczych było dedykowanych terapii nowotworów krwi. Z kolei spośród 59 produktów leczniczych zarejestrowanych przez FDA w latach 2015–2019 w obszarze terapii nowotworów, 39 produktów leczniczych zarejestrowanych zostało w obszarze terapii guzów litych, a 20 produktów leczniczych w terapii nowotworów krwi. Wynika z tego, że FDA zarejestrowała w okresie 2015–2019 w porównaniu do EMA o 6 nowych leków więcej w terapii guzów litych i 8 leków więcej w terapii nowotworów krwi.

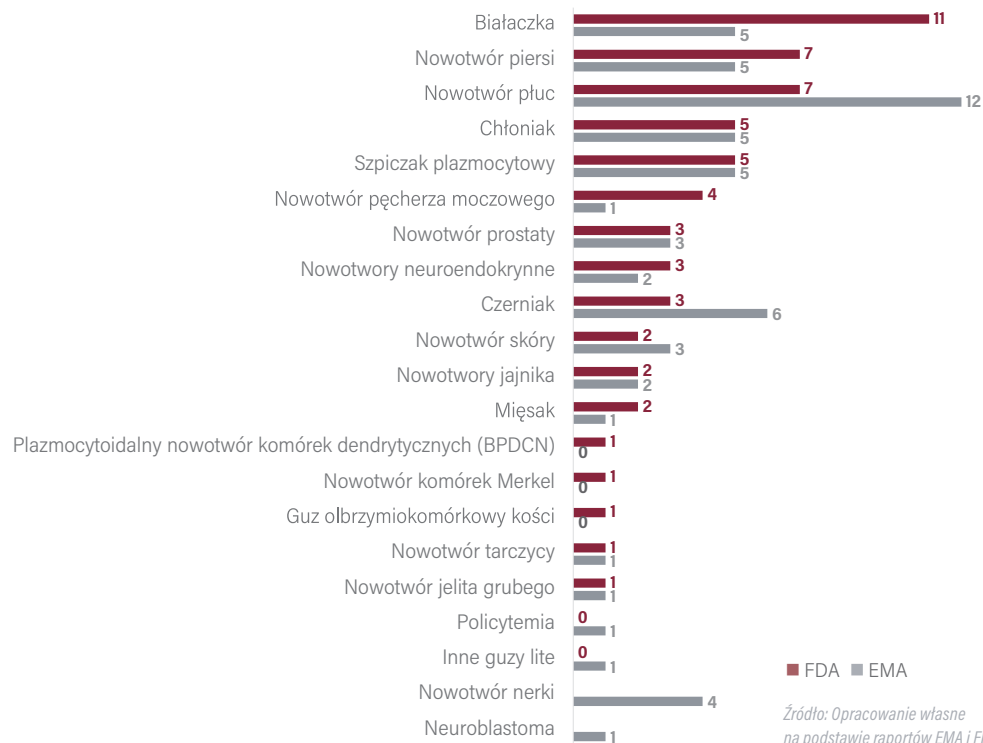
Rysunek 13. Porównanie liczby nowych leków w terapii guzów litych i nowotworów krwi zarejestrowanych przez EMA i FDA w latach 2015–2019



Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportów EMA i FDA

W kategorii poszczególnych nowotworów FDA zarejestrowała w latach 2015–2019 w terapii białaczek 11 nowych leków, gdy EMA odpowiednio 5. W przypadku terapii nowotworów piersi, FDA dopuściła do obrotu 7 nowych leków, a EMA odpowiednio 5. Jednak w przypadku nowotworów płuc w latach 2015–2019 EMA zarejestrowała 12 nowych leków, gdy FDA zarejestrowała 7 nowych produktów leczniczych. Podobną sytuację zaobserwowano w przypadku czerniaka, gdzie EMA zarejestrowała 6 nowych leków, a FDA odpowiednio 3. W przypadku szpiczaka plazmocytoowego i chłoniaków EMA i FDA zarejestrowały po 5 nowych leków.

Rysunek 14. Porównanie liczby nowych leków przeciwnowotworowych w poszczególnych rodzajach nowotworów zarejestrowanych przez EMA i FDA w latach 2015–2019



Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportów EMA i FDA

1.4. Wnioski

1. W latach 2015–2019 Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała 173 nowe produkty lecznicze, natomiast w tym samym okresie czasu Agencja Żywności i Leków (FDA) dopuściła do obrotu 220 produktów leczniczych. Wynika z tego, że FDA zarejestrowała o 47 nowych leków więcej (21% więcej) w porównaniu do EMA.
2. W tym samym okresie czasu, FDA zarejestrowała 59 nowych leków przeciwnowotworowych, a EMA – 50, czyli o 9 nowych leków mniej (o 15% mniej).
3. FDA zarejestrowała w okresie 2015–2019 w porównaniu do EMA o 3 nowe leki mniej w terapii guzów litych, ale o 4 produkty lecznicze więcej w terapii nowotworów krwi.
4. W kategorii poszczególnych nowotworów FDA zarejestrowała w latach 2015–2019 w terapii białaczek 11 nowych leków, gdy EMA odpowiednio 5. W przypadku terapii nowotworów piersi, FDA dopuściła do obrotu 7 nowych leków, a EMA odpowiednio 5. Jednak w przypadku nowotworów płuc w latach 2015–2019 EMA zarejestrowała 12 nowych leków, gdy FDA zarejestrowała 7 nowych produktów leczniczych. Podobną sytuację zaobserwowano w przypadku czerniaka, gdzie EMA zarejestrowała 6 nowych leków, a FDA odpowiednio 3.



Refundacja nowych terapii

Dr n.med. Magdalena Władysiuk, Krzysztof Jakubiak

Nowe substancje czynne do leczenia chorób onkologicznych wchodzą na rynek farmaceutyczny państw Unii Europejskiej w procedurze centralnej rejestracji dokonywanej przez Europejską Agencję Leków. Analiza 66 nowych substancji czynnych, które weszły do polskiego systemu refundacji w latach 2017–2019 po zarejestrowaniu przez EMA wykazuje, że upływa około 3,5 roku (mediana) od decyzji EMA do pierwszego pojawienia się leku w obwieszczeniu Ministerstwa Zdrowia. Datę rejestracji określono jako datę pierwszej autoryzacji w EMA. Wśród ocenianych 66 preparatów – było 28 produktów refundowanych we wskazaniach onkologicznych oraz 38 preparatów nieonkologicznych.

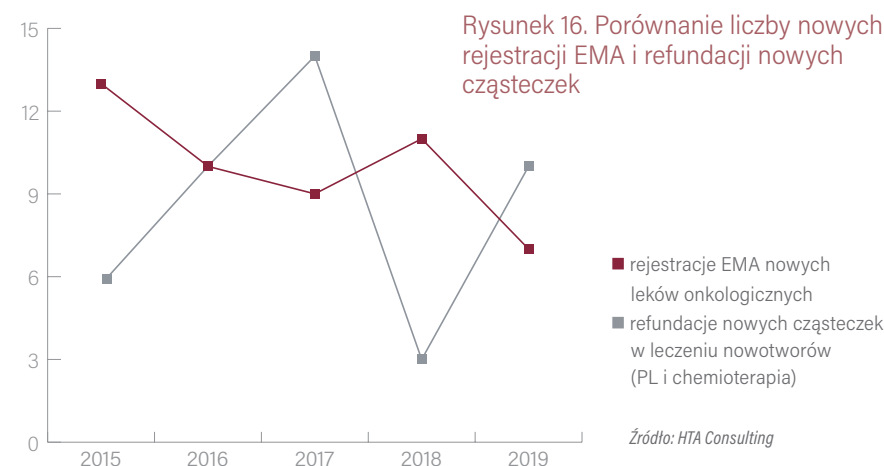
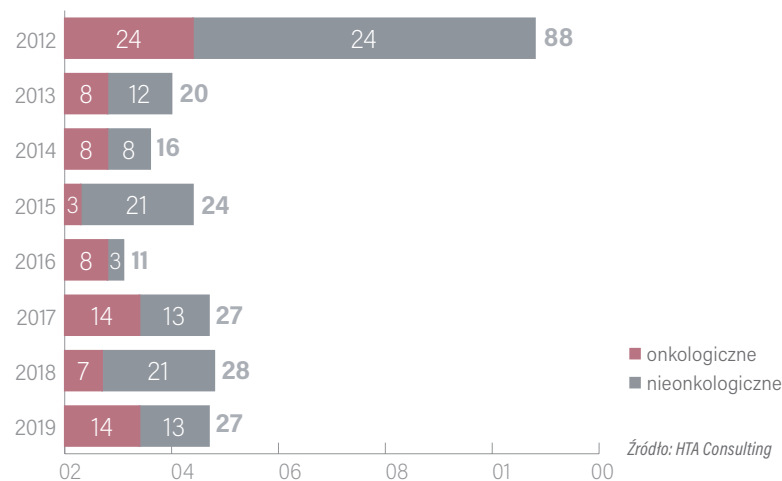
Analiza wykazuje również, iż średni czas od zlecenia przez Ministerstwo Zdrowia oceny wniosku refundacyjnego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji do objęcia leku refundacją wynosił około 1,5 roku. Najszybciej zrefundowane w tym czasie leki onkologiczne – to cobimetinib (Cotellic) – 468 dni od rejestracji EMA do opublikowania na liście refundacyjnej oraz atezolizumab (Tecentriq) – 469 dni, a spośród nieonkologicznych Zepatier – 284 dni. Najdłużej oczekiwali na refundację leki onkologiczne paclitaxel (Abraxane) – 3 280 dni i abiraterone (Zytiga) – 2 311 dni, a spośród nieonkologicznych agalzydaza beta (Fabrazyme) – 6604 dni.

W 2019 roku obejmowanie leków onkologicznych refundacją nieco przyspieszyło. W latach 2017 (14 nowości) i 2018 (3 nowości) objęcie refundacją nowej cząsteczki następowało średnio ok. 1 434 dni od pierwszej rejestracji przez EMA. Natomiast w przypadku 9 nowych cząsteczek wpisanych na listę refundacyjną w 2019 roku proces refundacyjno-cenowy trwał średnio 989 dni od europejskiej rejestracji.

Analiza wykazuje, że tempo poprawy dostępności do leków w ramach refundacji w Polsce po raz pierwszy w historii zrównało się z tempem rozwoju innowacji, wyrażanej w liczbie pojawiających się nowych leków w rejestracji EMA. W latach 2015–2020 EMA zarejestrowała w sumie 53 nowe leki onkologiczne i hematologiczne (autoryzacje trzech leków zostały później wycofane), które stanowiły około jednej trzeciej wszystkich nowych rejestracji (173) w tym czasie. Spośród leków onkologicznych objętych refundacją najpóźniejszą datę rejestracji przez EMA ma atezolizumab (Tecentriq) – 20 września 2017 roku. Od tego dnia w EMA zarejestrowano już kolejne 24 nowe cząsteczki we wskazaniach nowotworowych, a w Polsce refundacją w latach 2017–2019 objęto 27 nowych cząsteczek w tych wskazaniach.

Znaczne przyspieszenie wydawania decyzji refundacyjnych w ostatnich 3 latach zahamowało narastające opóźnienia związane z zaleceniami wytycznych klinicznych w Polsce i na świecie. Jednak żeby Polska nadrobiła dystans i mogła nadążyć za tempem rozwoju technologii lekowych w onkologii, liczba nowych cząsteczek wprowadzanych na listę refundacyjną powinna co najmniej utrzymywać się na podobnym liczbowo poziomie, a najlepiej wzrosnąć o przynajmniej 25 proc. w skali roku. Staje się to możliwe w świetle zachodzących zmian, skoro średni czas upływający od pierwszej autoryzacji Europejskiej Agencji Leków do pierwszej decyzji refundacyjnej w Polsce skrócił się o ponad rok.

Rysunek 15. Nowe substancje w programach lekowych w latach 2012–2019. Substancje czynne refundowane w osobnych programach lekowych (inne wskazanie) liczone są wielokrotnie.



Refundacja nowych substancji czynnych zarejestrowanych przez EMA od 2015 roku

W 2015 roku Europejska Agencja Leków zarejestrowała 12 nowych substancji do leczenia nowotworów, spośród wszystkich 39 nowych substancji. Jedna została wycofana. Refundacją do dnia dzisiejszego objęto osiem z nich: cobimetinib (Cotellic, refundacja od 2017), pembrolizumab (Keytruda, 2016), carfilzomib (Kyprolis, 2019), nivolumab (Nivolumab BMS i Opdivo, 2016), blinatumomab (Blinicyto, 2019), talimogene laherparepvec (Imlygic, 2019), ceritinib (Zykadia, 2020), osimertinib (Tagrisso, 2017). Trzy cząsteczki zarejestrowane przez EMA w 2015 roku dotychczas nie są refundowane: panobinostat (Farydak), lenvatinib (Lenvima) oraz sonidegib (Odomzo).

W 2016 roku zarejestrowano 10 nowych substancji czynnych w terapii nowotworów, w tym 1 nową w hematologii, na 27 wszystkich. Dwie z nich zostały wycofane w 2019 roku. Refundacją objęto dotychczas sześć: cabozantinib (Cabometyx, 2018), daratumumab (Darzalex, 2019), palbociclib (Ibrance, 2019), trifluridina-tipiracil (Lonsurf, 2019), venetoklax (Venclyxto, 2019), alectinib (Alecensa, 2019). Trzy cząsteczki nadal nie są refundowane do dnia dzisiejszego: elotuzumab (Empliciti), ixazomid (Ninlaro) i necitumumab (Portrazza).

W 2017 roku Europejska Agencja Leków zarejestrowała 9 nowych substancji czynnych we wskazaniach onkologicznych, na 35 wszystkich. Jedna została wycofana. Refundacją objęto dotychczas dwie z nich: ribociclib (Kisqali, 2019) i atezolizumab (Tecentriq, 2019). Pozostałe 7 leków nie jest jeszcze refundowanych: avelumab (Bavencio), inotuzumab ozogamicin (Besponsa), tivozanib (Fotivda), lutetium oxodotreotide (Lutathera), midostaurin (Rydapt), padeliporfin (Tookad) i niraparib (Zejula).

Refundacją nie objęto jeszcze żadnego leku zarejestrowanego przez EMA w roku 2018 (11 nowych substancji do leczenia nowotworów), w roku 2019 (7 substancji) ani w roku 2020.

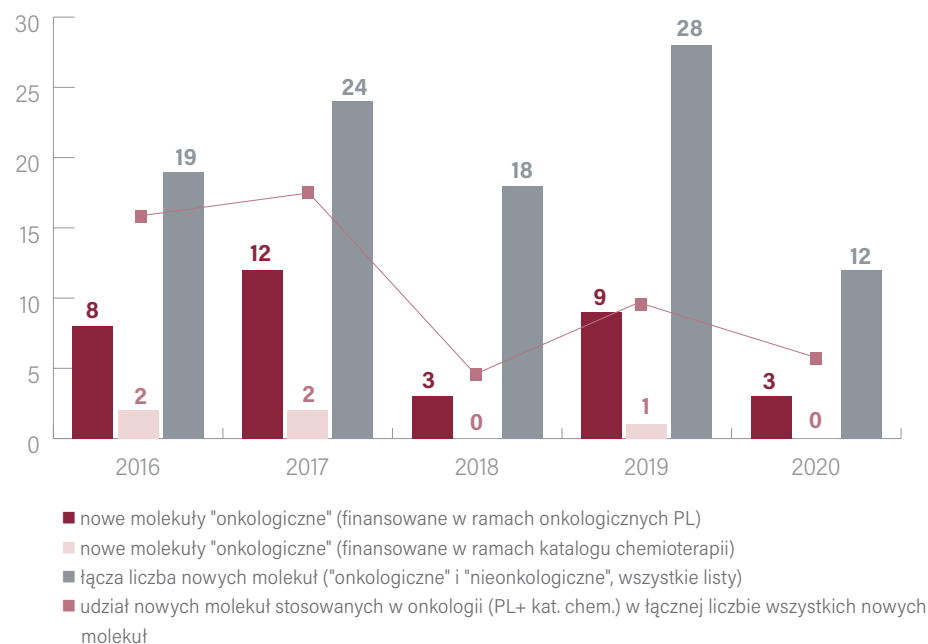
Leki onkologiczne w programach lekowych i chemioterapii

Rośnie liczba, a także udział procentowy leków nowotworowych w programach lekowych. Aktualnie w Polsce działa 96 programów lekowych, w tym 33 onkologiczne. Na koniec 2019 roku w Polsce działały 94 programy lekowe, z których 32 dotyczyły leczenia nowotworów, co stanowi 34 proc. Ich liczba w ostatniej dekadzie znacząco wzrosła, przy czym tempo rozwoju programów dotyczących leczenia chorób nowotworowych, włączając hematologiczne, było nieco szybsze niż w pozostałych obszarach terapeutycznych. W 2012 roku działały 44 programy lekowe, w tym 12 onkologicznych (27 proc.) W latach 2016–2019 utworzono 64 nowe programy lekowe, w tym 26 (41 proc.) dotyczyło leczenia pacjentów z nowotworami.

Na ten moment liczba molekuł refundowanych w onkologicznych programach lekowych wynosi 59, a w katalogu chemioterapii – 73. W sumie unikalnych molekuł jest 130. Natomiast liczba unikalnych molekuł w leczeniu szpitalnym wynosi 209. W programach działających w 2012 roku było refundowanych 88 substancji czynnych, w tym 24 (27 proc.) stosowano w terapii nowotworów.

W latach 2013–2019 dopisywano do refundacji w ramach programów lekowych przeciętnie około 9 substancji czynnych w onkologii i 13 substancji w programach nieonkologicznych. W sumie wprowadzono do stosowania w programach lekowych 153 nowe substancje, w tym 62 substancje (40 proc.) o wskazaniach onkologicznych.

Rysunek 17. Liczba nowych molekuł w latach 2016–2020



Źródło: HTA Consulting

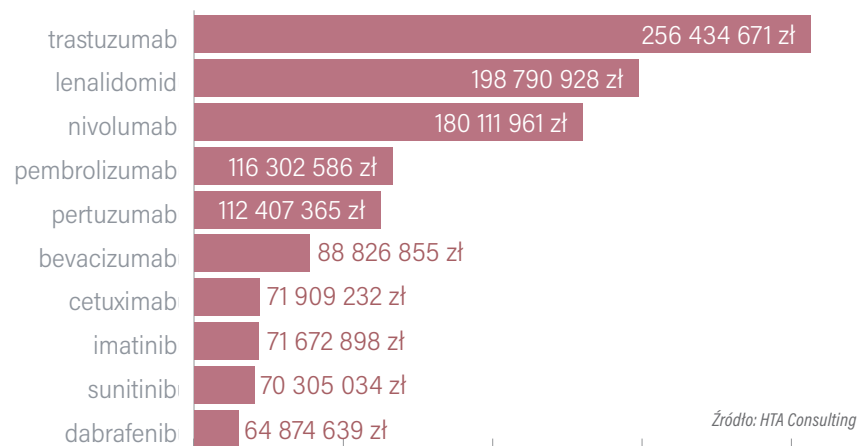
Większość z tych leków wprowadzono po roku 2016 – w ramach programów lekowych 35 nowych molekuł oraz 5 nowych molekuł do katalogu chemioterapii. Od 2018 roku nowe molekuły stosowane w onkologii (w sumie 16) stanowiły około 28 proc. wszystkich nowo finansowanych molekuł na wszystkich listach refundacyjnych. Kolejne miejsca pod względem liczebności nowych cząsteczek zajęły choroby rzadkie (8), diabetologia (7), kardiologia i neurologia.

W 2019 roku zrefundowano kolejne 10 nowych cząsteczek stosowanych w onkologii, w tym 9 w ramach programów lekowych. Stanowiły one 36 proc. wszystkich nowych molekuł (było ich 28) objętych refundacją w tym roku.

Zmiana wydatków na refundację w onkologii

Wydatki na onkologiczne programy lekowe rosną szybciej niż na programy w innych dziedzinach medycyny. Jeszcze w 2016 roku NFZ wydał na programy leczenia nowotworów 1208 mln złotych, a na inne programy – 1 617 mln złotych. W kolejnych latach nastąpił wzrost o 25,8 proc. (2017 r. – 1 520 mln zł), o 20 proc. (2018 r. – 1 824 mln zł) i 13,2 proc. (2019 r. – 2 065 mln zł). W 2018 roku po raz pierwszy wydatki na onkologiczne programy lekowe były wyższe niż koszty pozostałych programów, które w tych latach zmieniały się odpowiednio w tempie: wzrost o 5,5 proc., spadek o 3 proc., wzrost o 6,1 proc. W 2019 roku na programy lekowe

Rysunek 18. Najbardziej kosztochłonne molekuły stosowane w onkologii finansowane w ramach PL w 2019 roku – Top 10

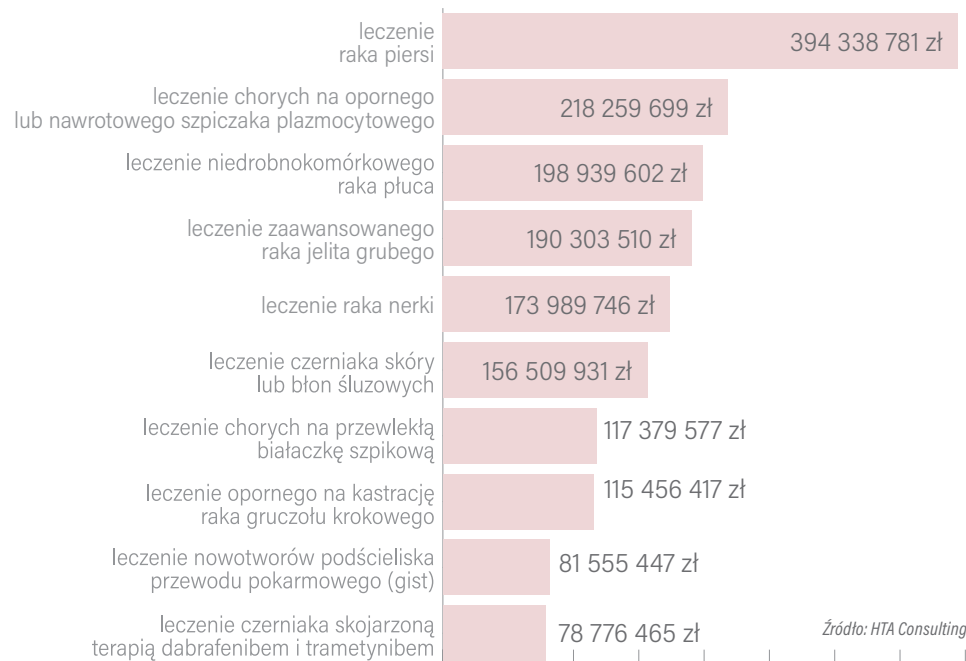


dotyczące leczenia nowotworów przeznaczano już ponad 54 proc. wszystkich wydatków na tę formę refundacji.

Łączne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leki onkologiczne, w ramach programów lekowych oraz chemioterapii, w latach 2016–2020 przekroczą 12,3 mld złotych. Rosną one w tym czasie z roku na rok w tempie około 11 proc. Ich udział w całkowitym budżecie na refundację wzrósł z 15,79 proc. w roku 2016 do 20,58 proc. w roku 2019. Natomiast ich udział w budżecie NFZ na świadczenia gwarantowane kształtował się w 2019 roku na poziomie 2,97 proc. i ma wzrosnąć w 2020 roku do poziomu 3,25 proc.

W dziesiątce najbardziej kosztownych programów lekowych znalazło się 6 programów onkologicznych – dotyczących raka piersi, raka jelita grubego, opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego, raka nerki, czerniaka i przewlekłej białaczki szpikowej. Średnie roczne wydatki w przeliczeniu na jednego pacjenta w tych dziesięciu największych programach lekowych kształtują się na poziomie 60 tysięcy złotych.

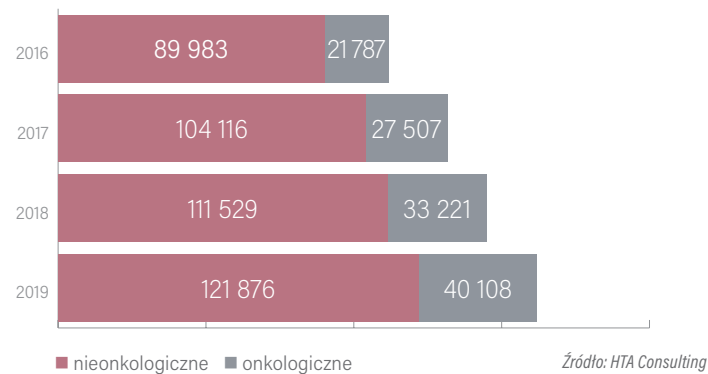
Rysunek 19. Najbardziej kosztochłonne onkologiczne programy lekowe w 2019 roku – Top 10 (koszt substancji czynnych)



Około 1,2 mld złotych, czyli blisko 60 proc. wszystkich wydatków na onkologię w ramach programów lekowych w 2019 roku przeznaczono na 10 najbardziej kosztownych cząsteczek stosowanych w leczeniu nowotworów. Najkosztowniej był trastuzumab (256 mln zł), przed lenalidomidem (199 mln zł) i nivolumabem (180 mln zł).

W chemioterapii onkologicznej najbardziej kosztowną molekułą był w 2019 roku rituximab (167 mln zł). Rituximab był refundowany w 22 wskazaniach w chemioterapii, według kodów ICD-10 z grup C81, C85, C88, C91. Kolejne miejsca pod względem rocznych wydatków NFZ zajęły: darpoetyna alfa (60 mln zł), pegfilgrastim (57 mln zł) i azacitidina (41 mln zł).

Rysunek 20. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL w latach 2016–2019



Liczba pacjentów leczonych we wszystkich w programach lekowych według danych Ministerstwa Zdrowia wzrosła z 49 tysięcy w roku 2012 do 162 tysięcy w 2019 roku, co oznacza średnioroczny wzrost o około 19 proc. i ponad 16 tys. pacjentów. Jednocześnie udział pacjentów onkologicznych w tej grupie od 2012 roku był w miarę stały i utrzymywał się na poziomie około 20–25 proc.

W 2019 roku w programach lekowych onkologicznych leczono 40 108 osób, natomiast w programach nieonkologicznych – 121 876 osób. Wśród dziesięciu największych programów lekowych pod względem liczby pacjentów znajdują się tylko dwa programy onkologiczne – leczenie raka piersi i zaawansowanego raka jelita grubego.

Trastuzumab był cząsteczką, którą przyjmowała największa liczba pacjentów w ramach onkologicznych programów lekowych – 7 699 osób w 2019 roku. Kolejne pod względem liczby pacjentów były: rituximab (2 770 osób), bevacizumab (2 345 osób) i lenalidomid (2 110 osób). Dziesięć najpopularniejszych molekuł onkologicznych przyjmowały w sumie niemal 24 tysiące pacjentów.

Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych w latach 2016–2019

Substancja	2019
Trastuzumabum	7 699
Rituximabum	2 770
Bevacizumabum	2 345
Lenalidomidum	2 110
Nivolumabum	1 921
Cetuximabum	1 532
Abirateroni acetat	1 423
Pertuzumabum	1 413
Sunitinibum	1 392
Pembrolizumabum	1 284

Źródło: HTA Consulting

Udział onkologii w programach lekowych oraz całkowitych wydatkach na refundację rósł zatem w każdym wymiarze – liczby programów, liczby cząsteczek, liczby pacjentów, a także kwoty wydatków. Jednocześnie jednak tempo zwiększania wydatków na refundację terapii onkologicznych nie odbiega od szybkości zwiększania budżetu NFZ na świadczenia medyczne. Liczba pacjentów z dostępnością do leczenia nowymi terapiami onkologicznymi nie oddaje epidemiologicznego i społecznego znaczenia chorób nowotworowych jako zagrożenia dla zdrowia publicznego polskiej populacji.

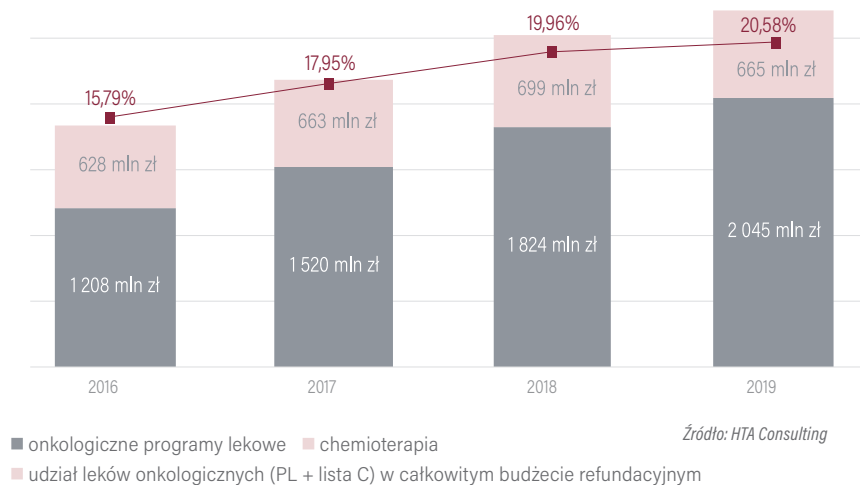
Koszty terapii onkologicznych

Łączne wydatki NFZ na leki onkologiczne w ramach programów lekowych i chemioterapii wyniosły 9,2 mld złotych w latach 2016–2019. Refundacja leków dla 10 najkosztowniejszych onkologicznych programów lekowych kosztowała NFZ ponad 1,7 mld zł w 2019 roku. Najbardziej kosztownym programem lekowym w onkologii w 2019 roku było leczenie raka piersi (B.g), kosztujące 394 mln zł.

Leki onkologiczne charakteryzują się przeciętnie znacznie wyższą ceną (zarówno oficjalną jak i realną) niż leki nieonkologiczne. W latach 2012 – 2019 średnia cena realna leków onkologicznych refundowanych w programach lekowych wzrastała (z 3 239 zł do 4 423 zł), podczas gdy średnia cena realna leków nieonkologicznych spadła (z 1 718 zł do 1 561 zł).

Mediana przeciętnego kosztu ponoszonego przez NFZ na leczenie pacjenta w wszystkich programach lekowych wynosi 38 tys. zł na rok. Natomiast średnie wydatki (mediana) NFZ na

Rysunek 21. Łączne wydatki NFZ na leki onkologiczne (onkologiczne PL + lista C) w latach 2016–2019 wyniosły ponad 9 mld zł



jednego pacjenta leczonego w onkologicznych programach lekowych wynoszą ponad 62 tys. zł, rosną szybciej niż pozostałe i są już niemal czterokrotnie wyższe niż w przypadku programów nieonkologicznych (ponad 16 tys. zł).

Tylko jeden lek onkologiczny znajduje się wśród dziesięciu najdroższych programów lekowych w przeliczeniu na koszt leczenia jednego pacjenta – to program leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków, który znalazł się na ostatnim, dziesiątym miejscu takiego zestawienia (koszt 195 tys. zł rocznie). Pozostałe najdroższe terapie dotyczą chorób rzadkich – od 1,7 mln zł do 300 tys. zł. Kolejne (po chłoniakach) cztery pozycje w zestawieniu najdroższych programów onkologicznych dotyczą leczenia nowotworów skóry – od 179 tys. zł do 125 tys. zł.

Wydatki NFZ w pierwszym i drugim roku po objęciu refundacją nowych terapii onkologicznych w ramach programów lekowych są zwykle wyższe niż innych programów, z wyjątkiem terapii chorób rzadkich. Liczba pacjentów jest zwykle mniejsza niż w programach nieonkologicznych, lecz większa niż w programach dla chorób rzadkich. Analiza 80 produktów od 2015 roku wykazuje, że średnie wydatki na refundację w pierwszym roku leczenia dla leków onkologicznych są ponadtrzykrotnie niższe niż dla leków nieonkologicznych. Mediana wydatków dla leków onkologicznych wynosi 3,2 mln zł, a dla leków nieonkologicznych 3,4 mln zł. Najdroższe leki onkologiczne kosztowały NFZ w granicach 20–23 mln zł rocznie, podczas gdy najdroższe

leki stosowane w leczeniu WZW typu C kosztowały od 70 do 190 mln zł rocznie. W pierwszym roku leczenia aż 9 leków nieonkologicznych i tylko jeden onkologiczny kosztowały NFZ więcej niż 20 mln zł.

W drugim roku od rozpoczęcia refundacji mediana kosztów leków onkologicznych wynosiła 13,8 mln złotych i była o 40 proc. wyższa niż mediana kosztów leków nieonkologicznych (9,8 mln zł). Trzy najdroższe leki onkologiczne kosztowały 42–67 mln zł, a kolejne pięć – więcej niż 20 mln zł. Natomiast trzy najdroższe leki nieonkologiczne kosztowały 66–197 mln zł rocznie i kolejne 5 – więcej niż 20 mln zł.

Biosymilary w terapii nowotworów

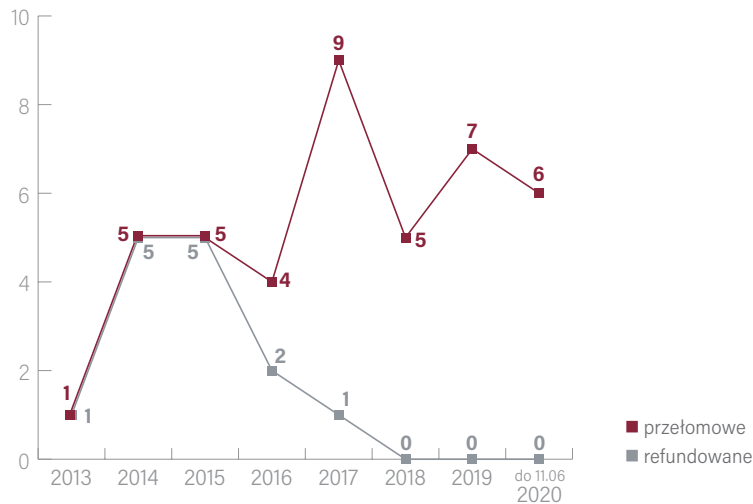
W połowie 2018 roku w onkologicznych programach lekowych zaczęły pojawiać się leki biopodobne (biosymilary). Pierwszym lekiem biologicznym biopodobnym finansowanym w ramach onkologicznego programu lekowego był od 1 lipca 2018 trastuzumab, we wskazaniu do leczenia raka piersi oraz zaawansowanego raka żołądka. Kolejnym był od 1 września 2019 roku rituximab w leczeniu chłoniaków złośliwych. Następnie do programów lekowych trafił 1 marca 2019 roku biopodobny everolimus w leczeniu raka nerki oraz wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki. W 2019 roku (1 września) zrefundowano jeszcze biopodobny gefitynib w onkologicznym programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Szacunkowe koszty refundacji tych czterech substancji wynosiły rocznie 615 milionów złotych. Wprowadzenie leków biopodobnych wiązało się z oszczędnościami dla NFZ na poziomie 150–300 milionów rocznie, przy założeniu 25–50 proc. spadku ceny realnej dla NFZ.

FDA: terapie przełomowe i pierwsze w swojej klasie

Amerykańska Agencja Żywności i Leków autoryzuje do obrotu nowe leki zwykle wcześniej niż Europejska Agencja Leków. Dokonuje jednocześnie wstępnej kategoryzacji nowych cząsteczek, przyznając niektórym miano terapii przełomowej (*breakthrough*) lub pierwszej w swojej klasie (*first-in-class*). Zaliczenie nowej cząsteczki do tych grup może służyć jako wskazanie do określenia priorytetów dla decyzji refundacyjnych w przyszłości, chociaż nie rozwiązuje bieżących dylematów.

W latach 2012–2020 FDA uznało za przełomowe 42 nowe terapie onkologiczne. Wszystkie przełomowe terapie (w sumie 11) z lat 2013–2015 są aktualnie refundowane w Polsce. Spośród 13 uznanych za przełomowe w latach 2016–2017, w Polsce refundację mają trzy. Warto też podkreślić, że refundacja wspomnianych leków nie zawsze dotyczy wszystkich wskazań. Natomiast wszystkie zarejestrowane od początku 2018 roku – w sumie 18 – nie są jeszcze refundowane.

Rysunek 22. Terapie zarejestrowane od 2013 przez FDA jako przełomowe – stan refundacji w Polsce



Korzystne może być uznanie przełomowych terapii za priorytet w procesie refundacji. Liczba nowych terapii onkologicznych uznawanych przez FDA za przełomowe rośnie od 2017 roku znacznie szybciej niż uprzednio. W 2020 roku, do 11 czerwca, FDA dokonało już rejestracji 10 nowych leków onkologicznych, spośród 23 wszystkich nowości. Sześciu z nich przyznano wskazanie terapii przełomowej, były to: avapritinib (Ayvakit, GIST), pemigatynib (Pemazyre, rak przewodu żółciowego), sacituzumab govitecan-hziy (Trodelvy, rak piersi), campatinib (Tabrecta, niedrobnokomórkowy rak płuca), selpercatinib (Retevmo, rak płuca i rak tarczycy), ripretinib (Qinlock, rak przewodu żółciowego).

W 2019 roku FDA zarejestrowała 48 nowych leków, 20 spośród nich uznając jako *first-in-class*. Do nich zaliczono 5 leków onkologicznych: erdafitinib (Balversa), enfortumab vedotin (Padcev), polatuzumab vedotin (Polivy), pexidartinib (Turalio), selinexor (Xpovio). Natomiast 13 leków uznano za przełomowe. Wśród nich znalazło się 7 onkologicznych: Balversa, Padcev, Polivy, Turalio oraz zanubrutynib (Brukinsa), fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (Enhertu) i entrectinib (Rozlytrek).

W 2018 roku FDA zarejestrowała 59 nowych leków, uznając 19 jako *first-in-class*. Zaliczono do nich 5 onkologicznych tagraxofusp (Elzonris), mogamulizumab (Poteligeo), larotrectinib (Vitrakvi), lutetium dotatate (Lutathera), ivosidenib (Tibsovo). Natomiast 14 leków uznano za terapie przełomowe. Wśród nich znalazło się 5 onkologicznych: Elzonris, Poteligeo, Vitrakvi oraz cemiplimab (Libtayo) i lorlatinib (Lorbrena).

W 2017 roku FDA zarejestrowała 46 nowych leków, definiując 15 z nich jako *first-in-class*, do których zaliczono 3 onkologiczne: inotuzumab ozogamicin (Besponsa), midostaurin (Rydapt), enasidenib (Idhifa, wycofany przez EMA w 2019 roku). Jednocześnie 17 leków uznano za terapie przełomowe. Wśród nich znalazło się 9 leków onkologicznych: Besponsa, Rydapt oraz brigatinib (Alunbrig), avelumab (Bavencio), acalabrutynib (Calquence), durvalumab (Imfinzi), ribociclib (Kisqali), abemaciclib (Verzenio), niraparib (Zejula). Spośród nich jeden (ribociclib) jest dziś refundowany w Polsce.

W 2016 roku FDA zarejestrowała 22 nowe leki, definiując 8 z nich jako *first-in-class*, w tym jeden onkologiczny: venetoclax (Venclexta, rejestracja EMA pod nazwą Venclyxto). Jednocześnie 7 leków uznano za terapie przełomowe. Wśród nich znalazły się 4 leki onkologiczne: venetoclax, atezolizumab (Tecentriq), rucaparib (Rubraca) oraz olaratumab (Lartruvo, aktualnie wycofany). Dwa spośród nich (atezolizumab i venetoclax) są już refundowane w Polsce.

W 2015 roku FDA zarejestrowała 45 nowych leków, definiując 16 z nich jako *first-in-class*, do których zaliczono 3 onkologiczne: daratumumab (Darzalex), elotuzumab (Empliciti), palbociclib (Ibrance). Jednocześnie 10 leków uznano za terapie przełomowe. Wśród nich znalazło się 5 leków onkologicznych: Darzalex, Empliciti, Ibrance oraz alectinib (Alecensa) i osimertinib (Tagrisso) Wszystkie poza jednym (elotuzumab, zarejestrowany przez EMA w 2016 roku) są już w Polsce objęte refundacją.

W 2014 roku FDA zarejestrowała 41 nowych leków, w tym 9 do leczenia nowotworów. Cztery leki onkologiczne (na 17 ogółem) zdefiniowano jako *first-in-class*: olaparib (Lynparza), blinatumomab (Blinicyto), pembrolizumab (Keytruda), idelalisib (Zydelig). Natomiast 9 nowych leków uznano za terapie przełomowe, w tym pięć leków onkologicznych: Blinicyto, Keytruda, Zydelig oraz nivolumab (Opdivo) i ceritinib (Zykadia). Spośród wszystkich wymienionych tylko jeden (idelalisib) nie został objęty refundacją w Polsce.

W 2013 roku FDA zarejestrowała 9 nowych leków onkologicznych (na 27 ogółem). Cztery leki do leczenia nowotworów zdefiniowano jako *first-in-class*: ibrutinib (Imbruvica), radium Ra-223 dichloride (Xofigo), trametinib (Mekinist) i ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla). Trzy nowe terapie uznano za przełomowe, w tym także jeden lek onkologiczny – Imbruvica. Wszystkie cztery wymienione terapie są już objęte refundacją w Polsce.

Wartość dodana leków onkologicznych

Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej ESMO ocenia wartość dodaną leków onkologicznych za pomocą algorytmu MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale). Metodologia dotyczy tylko produktów leczniczych stosowanych w leczeniu guzów litych, bez terapii hematologicznych.

W bazie ESMO na dzień 14 czerwca 2020 roku znajdowały się 174 oceny korzyści klinicznych zastosowania terapii w konkretnym wskazaniu, przy czym leki mogą być oceniane wielokrotnie, w stosunku do różnych odniesień. Stosowane są dwie skale ocen: liczbowe oceny w skali

1–5 dotyczące terapii paliatywnych, przedłużających życie, oraz oceny wyrażane w literach A–E w odniesieniu do terapii, które zmierzają do wyleczenia choroby.

Odnotowano 22 najwyższe możliwe oceny, czyli „5” dla terapii paliatywnych lub „A” dla terapii prowadzących do wyleczenia. Dotyczyły one 16 leków. Kolejne 64 dobre oceny (odpowiednio „4” lub „B”) dotyczyły 38 leków. A zatem jedynie połowa (86 spośród 174) ocen należała do dwóch najwyższych poziomów wartości dodanej.

Spśród wymienionych cząsteczek, większość (79 proc.) jest w Polsce refundowana. Jednak sytuacja wygląda mniej optymistycznie biorąc pod uwagę, że wiele z nich ma rejestrację w kilku wskazaniach a refundacja dotyczy tylko niektórych z tych wskazań. Może to być podyktowane różną skutecznością tej samej cząsteczki w różnych wskazaniach.

Najwyższe oceny w skali oceniającej terapię prowadzącą do wyleczenia, czyli ocenę A

– przydzielono dotychczas 8 cząsteczkom i 4 lekami złożonym:

- trastuzumab
- ipilimumab
- **dinutuximab**
- gemcitabine
- **neratinib**
- dabrafenib
- pembrolizumab
- nivolumab
- mFOLFIRINOX
- FLOT (docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, leucovorin)
- epirubicin+5FU+cisplatin
- 5FU+cisplatin

Ocenę B przydzielono tylko raz – dotyczyła ona pertuzumabu.

*leki nie refundowane w Polsce

W ocenie terapii przedłużających życie najwyższe oceny – czyli 5 – przydzielono czterem cząsteczkom:

- (4 razy) – nivolumab
- (4 razy) – pembrolizumab
- (1 raz) – atezolizumab
- (1 raz) – radium-223 dichloride

Przyznano 63 oceny na poziomie 4, przy czym niektóre leki otrzymały ją wielokrotnie. Były to:

- (5 razy) – nivolumab
- (4 razy) – pembrolizumab
- (3 razy) – ipilimumab, olaparib, trametinib
- (2 razy) – abiraterone, afatinib, alectinib, ceritinib, **cetuximab**, crizotinib, enzalutamide, erlotinib, lenvatinib, osimertinib, pemetrexed, vemurafenib, ribociclib
- (1 raz) – **abemaciclib**, axitinib, bevacizumab, **binimetinib**, cobimetinib, dabrafenib, **durvalumab**, gefitinib, palbociclib, panitumumab, pazopanib, pertuzumab, **regorafenib**, sunitinib, **talazoparib**, trastuzumab, **T-DMI**, **177Lu-Dotatate**, vemurafenib.

Najnowsze doniesienia kliniczne i analizy przeżycia

Ponieważ oceny algorytmu ESMO publikowane są z pewnym opóźnieniem, przydatne jest ich uzupełnienie o analizę najnowszych doniesień dotyczących skuteczności terapii, które oczekują na refundację. Wyniki badań klinicznych są systematycznie publikowane i prezentowane na kongresach naukowych, w tym najważniejszych stowarzyszeń ESMO i ASCO. Najbardziej użyteczne wydaje się porównanie wyników analizy przeżycia, jako podstawowej metody kwantyfikacji ryzyka zgonu z powodu choroby nowotworowej lub jej progresji. Trudność stanowi bardzo szybko rosnąca liczba publikacji zawierających elementy analizy przeżycia w onkologii, których w latach 1991–2000 opublikowano ponad 85 tysięcy, a w latach 2001–2010 już ponad 171 tysięcy, czyli dwukrotnie więcej.^[1]

Przykładowa analiza ostatnich publikacji dotyczących raka płuca, a więc nowotworu odpowiedzialnego za około 25 proc. obciążenia polskiego społeczeństwa chorobami nowotworowymi (DALY=1560), pozwala zebrać dane dotyczące współczynnika przeżycia całkowitego (OS – *overall survival*) w odniesieniu do co najmniej 5 nowych, nier refundowanych terapii (nowa cząsteczka lub wskazanie) stosowanych w różnych stadiach choroby. Na 16 oszacowań przedłużenia wskaźnika OS, w 6 nie wykazano jego osiągnięcia.

W badaniu dotyczącym durvalumabu (stadium lokalnie zaawansowane, rak niedrobnokomórkowy) jako terapii, która odpowiednio wdrożona może mieć cechy leczenia radykalnego, po 36 mies. obserwacji wykazano różnicę przeżycia całkowitego wynoszącą 13,5 punktów proc. względem placebo.

Natomiast w wykazanym zysku tego wskaźnika dla różnych leków ze wskazaniem w stadium rozsiałym, gdzie celem jest przedłużenie życia w dobrej jakości, wykazano różnice:

- osimertinib (stadium rozsiały, rak niedrobnokomórkowy) – 6,8, w podgrupie 19,5
- pembrolizumab (stadium rozsiały, rak niedrobnokomórkowy, 6 oszacowań) – od 4 do 11,3
- nivolumab (stadium rozsiały, rak niedrobnokomórkowy) – 2,7
- atezolizumab (stadium rozległe, rak drobnokomórkowy) – 2

^[1] Wojciech Fendler et al, Techniki analizy przeżycia stosowane w onkologii – założenia, metodyka i typowe problemy interpretacyjne; Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011, tom 7, nr 2)

Aktualne procesy refundacyjne

Według danych GET MEDI na dzień 25 czerwca toczyło się 75 procesów refundacyjnych (w tym cztery zawieszono) nowych leków stosowanych w leczeniu nowotworów. Dotyczyły one 28 nowych cząsteczek (33 wnioski) dotychczas nie objętych refundacją oraz 23 substancji (42 wnioski) objętych już refundacją w innych wskazaniach.

Na 33 wnioski dotyczące nowych cząsteczek, Rada Przejrzystości wydała dotychczas 6 opinii pozytywnych i 11 opinii warunkowo pozytywnych, a także 8 opinii negatywnych. Zlecenia na ocenę leków, które otrzymały pozytywne opinie, a do tej pory nie są refundowane, pochodziły przede wszystkim w roku 2019 (11 wniosków). Trzy pozytywne opinie dotyczyły zleceń z roku 2016, a po jednym – z lat 2017, 2018 i 2020. Daty pierwszej rejestracji 15 cząsteczek z pozytywnymi opiniami obejmują całą ubiegłą dekadę (lata 2010, 2011, 2012, 2013, 2016, 2019 – po jednym przypadku, rok 2017 – 5 leków, rok 2018 – 4). Widoczne jest zatem pewne spiętrzenie procesów refundacyjnych w pierwszej połowie 2020 roku, związane z pandemią.

Podobnie jak analiza rejestracji EMA i FDA, także analiza wskazań nowych cząsteczek, których procesy refundacyjne się toczą, pokazuje nierównomierny rozkład nowych technologii.

W kilku typach choroby mamy do czynienia z wieloma nowymi terapiami – po 13 wniosków dotyczy białaczki i raka płuca, następnie jest rak piersi – 8 wniosków, czerniak – 5 wniosków i po 4 wnioski dotyczące leczenia chłoniaków i szpiczaka. Po trzy wnioski dotyczą raka nerki i raka pęcherza, a po dwa – jelita grubego i prostaty. Do obszarów z niewielką liczbą nowych cząsteczek należą rak trzustki (1 wniosek), rak wątroby (1 wniosek) czy rak żołądka (1 wniosek). W innych typach – nie ma żadnych nowych terapii do oceny.

Wnioski o poszerzenie refundacji na nowe wskazania już finansowanych leków także dotyczą przede wszystkim raka płuca (5 leków), raka piersi (5 leków), czerniaka (3 leki), białaczki (3 leki) i chłoniaka (3 leki). Kolejne dotyczą raka jelita grubego (2 leki), raka nerki (2 leki), raka pęcherza moczowego (2 leki) i szpiczaka plazmocytozy (2 leki). Po jednym wniosku dotyczy raka trzustki, raka wątroby, raka szyjki macicy i raka tarczycy.

Nowe wnioski odzwierciedlają zatem do pewnego stopnia ranking współczynnika DALY (rysunek 6), według którego największe straty społeczno-ekonomiczne przynoszą raka płuca, jelita grubego i piersi. Z drugiej strony także tutaj widoczne jest "zapomnienie" niektórych typów nowotworów, w których odsetek pięcioletniego przeżycia jest nadal niski, a jego poprawa niestety postępuje wolno. Ustalanie priorytetów dla prac badawczych, procesów rejestracji i decyzji refundacyjnych powinno brać pod uwagę także konieczność wyrównywania szans chorych dotkniętych tymi typami nowotworów.

Określanie priorytetów w refundacji

Obecne opracowanie przedstawia analizę rejestracji i postępu w refundacji w polskim systemie opieki zdrowotnej. Ocena potencjału innowacyjności czy „przełomowości” terapii została oparta na analizach potrzeb medycznych oraz rozwoju technologii lekowych w onkologii, dokonywanych przez instytucje naukowe i regulacyjne.

Lista potencjalnych kryteriów, przydatnych do ustalenia priorytetów i kolejności refundacji leków w polskim systemie ochrony zdrowia, obejmuje następujące parametry:

1. Istotność obszaru terapeutycznego, wyrażana danymi epidemiologicznymi.
2. Poziom zaspokojenia potrzeb pacjentów.
3. Rokowania pacjentów na podstawie analizy przeżyć.
4. Ocena leku w algorytmie ESMO (możliwe jedynie w terapiach guzów litych).
5. Ocena FDA w postaci określenia terapii jako "przełomowej" lub "pierwszej w swojej klasie".
6. Innowacyjność technologiczna.
7. Data rejestracji w EMA.

Zostanie przeprowadzone badanie oceny priorytetów przez ekspertów systemowych przy uwzględnieniu powyższych parametrów.

Wpływ pandemii COVID-19 na sytuację w onkologii

Prof. dr hab. n. med. Marcin Czech, Dominika Krupa

Pandemia spowodowana przez wirusa SARS-CoV-2 (ang. Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), należącego do rodziny Coronaviridae typu beta, zapoczątkowana w mieście Wuhan w Chinach pod koniec 2019 roku, w ciągu kilku miesięcy dotknęła niemal każdego kraju na świecie. Wirus wywołuje ostrą chorobę układu oddechowego, COVID-19 (ang. coronavirus disease 2019), która najczęściej objawia się kaszlem, dusznością, zmęczeniem, gorączką oraz utratą węchu i smaku. Choć większość notowanych przypadków ma raczej łagodny przebieg, około 1 na piętnaście przypadków na świecie miało skutek śmiertelny [1]. Głównymi ogniskiem epidemii są dotychczas Stany Zjednoczone, skąd pochodził co trzeci zakażony. W Polsce, dzięki wczesnemu wdrożeniu środków zaradczych, udaje się utrzymać relatywnie niską liczbę zakażeń.

Wirus w bezprecedensowy sposób wpłynął na rzeczywistość społeczeństw na całym świecie, zmuszając setki milionów ludzi do zmiany swoich zachowań z dnia na dzień, redefiniując wypracowany przez dekady ład społeczno-gospodarczy. Dotknięte zostały wszystkie gałęzie gospodarki i aspekty życia publicznego. Duża część aktywności biznesowej i społecznej została przesunięta do przestrzeni wirtualnej, a marginalizowana czasami rola pracowników sektorów takich jak między innymi logistyka, transport, usługi komunalne i handel detaliczny niezbędny mi artykułami spożywczymi i sanitarnymi została szeroko doceniona.

Koronawirus a system ochrony zdrowia

Sektorem najbardziej dotkniętym przez koronawirusa jest bez wątpienia ochrona zdrowia, będąca na pierwszej linii frontu walki z pandemią. Personel medyczny na całym świecie wykazał się niezachwianą, codzienną gotowością do niesienia pomocy potrzebującym i heroizmem w walce o zdrowie i życie pacjentów, nawet za cenę swojego bezpieczeństwa.

Dużym wyzwaniem dla placówek jest zapewnienie pracownikom dostępu do środków ochrony osobistej, w tym maseczek, rękawiczek, przyłbic i kombinezonów. Wiele podmiotów, szczególnie w początkowej fazie epidemii, wystosowywało apele o wsparcie w zapewnieniu odpowiednich ilości środków ochrony osobistej.

Decyzją Ministerstwa Zdrowia, w początkowej fazie 21 [4] szpitali zostało przemianowanych na jednoimienne szpitale zakaźne. Ze względu na relatywnie niską liczbę zakażeń koronawirusa

w kraju, wykorzystanie łóżek w szpitalach zakaźnych wynosiło około 40% [6], co pozwoliło rozpocząć planowanie zmniejszania zaplecza łóżek szpitalnych dla pacjentów dotkniętych COVID-19.

Koronawirus, choć słusznie stał się priorytetem dla planistów ochrony zdrowia wszystkich krajów, nie zlikwidował pozostałych wyzwań zdrowotnych dotyczących społeczeństw. Choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, choroby płuc czy nowotwory, które dotychczas stanowiły przeważającą część obciążeń zdrowotnych populacji, czasowo ustąpiły miejsca w kolejce do ograniczonych zasobów, choć ich pozycja jako głównych zabójców pozostaje niezachwiana. Ograniczenie dostępności do usług zdrowotnych (konsultacji lekarskich, diagnostyki, rehabilitacji, planowych i ostrych zabiegów) stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia pacjentów i rokowania na dalszych etapach choroby przewlekłej.

Koronawirus a onkologia

Onkologia jest obszarem szczególnie narażonym w tym zakresie, w związku z krytycznym znaczeniem czasu w procesie diagnozowania i leczenia. Badania [7, 8] donoszą, że pacjenci cierpiący na choroby nowotworowe są grupą szczególnie narażoną na cięższy przebieg zakażenia koronawirusem oraz gorsze rokowania niż pacjenci nieobciążeni onkologicznie. Choć nie są to na obecnym etapie jeszcze konkluzje wiążące (badania dotyczą populacji jedynie 46 pacjentów onkologicznych w Chinach), nie ulega wątpliwości że ta szczególnie wrażliwa grupa pacjentów powinna być otoczona szczególną opieką w zakresie przeciwdziałania zakażeniom SARS-CoV-2.

Choć pandemia koronawirusa ma jeszcze dość krótki, acz bardzo burzliwy przebieg, liczba publikacji naukowych dotyczących przeróżnych jej aspektów według niektórych szacunków przekroczyła już 23 tysiące artykułów i podwaja się średnio co 20 dni [9]. Jak zaznaczają eksperci, wolumen badań stanowi poważny problem dla naukowców, którzy często nie są w stanie nadążyć nad namnażającą się w zastraszającym tempie literaturą. Zwłaszcza tam, gdzie czas liczy się szczególnie, kluczowym jest, aby osoby podejmujące decyzje kliniczne miały w rękach odpowiednie narzędzia w postaci aktualnej i syntetycznie przedstawionej wiedzy umożliwiającej zaplanowanie terapii swoich pacjentów.

Wytyczne towarzystw onkologii klinicznej w sprawie postępowania z pacjentami onkologicznymi

Wytyczne paneli eksperckich i towarzystw onkologii klinicznej dotyczące postępowania z pacjentami onkologicznymi w czasie pandemii mają na celu dostarczyć onkologom i lekarzom innych specjalności praktycznych wskazówek i porad dotyczących postępowania i prowadzenia pacjentów. Nadrzędnym założeniem jest zważenie konieczności minimalizacji ryzyka zakażenia oraz utrzymania skuteczności i możliwie dobrego rokowania pacjenta.

Główne zasady postępowania z pacjentami będącymi w trakcie terapii przeciwnowotworowej rekomendowane m.in. przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej [10], brytyjski NICE [11] oraz zespół onkologów klinicznych z Australii [12] dotyczą:

- Ograniczania konieczności odbywania wizyt
 - Zamieniania leków podawanych dożylnie na leczenie doustne lub podskórne
 - Wydanie pacjentom większego zapasu leku (na więcej niż jeden cykl)
 - Stosowania rozwiązań telemedycznych
 - Wskazania, że na niezbędne wizyty pacjenci powinni pojawiać się jak najbliżej umówionej pory, unikać oczekiwania wśród innych chorych
- Redukowania dawek
 - Opóźniania lub czasowego przerywania terapii, u pacjentów u których jest to możliwe
 - Rozciągania przerw pomiędzy kolejnymi kursami chemioterapii
 - Zmniejszania dawek w celu kontroli toksyczności
- Monitorowania statusu pacjentów pod kątem zakażenia SARS-CoV-2
 - Brania pod uwagę możliwości wystąpienia niespecyficznego objawów COVID-19 u pacjentów onkologicznych
 - Zapewnienia dostępu do diagnostyki SARS-CoV-2
 - Zintensyfikowanej profilaktyki gorączki neutropenicznej

Załącznik nr 3 przedstawia proponowany schemat podejmowania decyzji co do przygotowania planu leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowanym guzem litym.

Kluczowe wyzwania w dziedzinie onkologii w czasie pandemii

Pacjenci w obawie przed zakażeniem koronawirusem rzadziej zgłaszają się do ośrodków onkologicznych, a także częściej niż przed pandemią odwołują zaplanowane wizyty. Minister Zdrowia Łukasz Szumowski w apelu do pacjentów opublikowanym na stronie internetowej Ministerstwa [14] przestrzegał, aby nie czekać ze zgłoszeniem się do ośrodka onkologicznego w celu dostania się pod opiekę onkologa, który będzie w stanie ocenić indywidualne ryzyko dla każdego pacjenta i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Wynika stąd, że bardzo ważnym elementem polityki zdrowotnej w zakresie minimalizacji wpływu pandemii na rokowanie pacjentów onkologicznych jest zarówno edukacja, jak i zapewnienie bezpiecznego kontaktu z lekarzem prowadzącym pacjentom.

Ograniczenie możliwości kontaktu i częstotliwości odbywania wizyt ma również wpływ na toczące się badania naukowe nad nowymi terapiami onkologicznymi [15]. Ograniczenia wynikające z pandemii mogą limitować możliwość rekrutacji nowych pacjentów oraz monitorowania tych już zrekrutowanych, wpływać na możliwość spełniania założeń protokołu co do badań diagnostycznych lub dopełniania formalności. Jak w wielu innych obszarach, kontakty zdalne mogą nie tylko wspomóc zarówno pacjentów jak i personel medyczny w prowadzeniu badań, ale także rozwiązania wypracowane podczas pandemii mogą na stałe zagościć jako innowacje w sposobie prowadzenia badań klinicznych. Przykładowo, zdalne zbieranie zgód od pacjentów, telewizyty, wysyłkowa dostawa produktów leczniczych czy zbioru materiału do testów laboratoryjnych to tylko niektóre usprawnienia, których popularność może nie osłabnąć, nawet po opanowaniu globalnej epidemii koronawirusa.

Nie jest jeszcze jasne, jaki wpływ będzie miała pandemia na przyszłość systemu ochrony zdrowia, choć bez wątpienia wpływ ten będzie zauważalny i długotrwały. W kontekście systemu onkologii, wartościowym źródłem informacji będą dane z pilotażu sieci onkologicznej, gdy zostaną udostępnione w przestrzeni publicznej. Natomiast w zakresie implikacji dla finansów polskiego systemu ochrony zdrowia, Thinktank Public Policy przygotował projekcję potencjalnego wpływu pandemii na budżet NFZ. Projekcje oparte były o scenariusze poziomu PKB oraz bezrobocia w horyzoncie kolejnych 4 lat. W zależności od głębokości zapaści gospodarki, a co za tym idzie poziomu składek pracowniczych na ochronę zdrowia, które stanowią główne źródło przychodów Funduszu, wpływy NFZ w 2020 mogą być niższe o kwotę rzędu 4,9–19,4 mld PLN [16]. Autorzy estymacji wskazują również, że spełnienie założeń ustawy o zwiększaniu nakładów publicznych na ochronę zdrowia do poziomu 6% PKB w 2024 roku może być zagrożone. Stanowi to poważne niebezpieczeństwo, również w zakresie onkologii, gdyż może płynąć na wiele aspektów funkcjonowania systemu, w tym między innymi: płynność finansową podmiotów (a więc możliwość udzielania przez nich świadczeń zdrowotnych pacjentom), dostępność do konsultacji i zabiegów (w wyniku ograniczeń wzrostu wartości kontraktu), rozszerzania katalogu refundowanych terapii oraz poszerzania populacji objętej refundacją, a także rozwoju w zakresie poprawy standardów w diagnostyce i koordynacji procesu leczenia czy rozwoju e-zdrowia. Wyzwania te powinny być wzięte pod uwagę przez odpowiednie instytucje sektora publicznego, aby zminimalizować dodatkowy negatywny wpływ pandemii koronawirusa na sytuację pacjentów onkologicznych w Polsce.

Opinia konsultanta krajowego

Założeniem raportu, który został przygotowany przez MODERN HEALTHCARE INSTITUTE, było przeprowadzenie obiektywnej analizy rzeczywistej wartości nowych leków przeciwnowotworowych w celu określenia kierunków działań refundacyjnych. Uzasadnieniem jest – obserwowane w ostatnich latach – bardzo znaczne zwiększenie liczby rejestrowanych leków przeciwnowotworowych, co świadczy o ewolucji wiedzy na temat biologii nowotworów i poprawia rokowanie chorych. Jednocześnie zwiększeniu ulega koszt leczenia przeciwnowotworowego, co staje się coraz większym problemem dla wszystkich systemów opieki zdrowotnej.

Zagrożenia związane z nowotworami można zmniejszyć przez lepsze wykorzystanie działań z zakresu profilaktyki pierwotnej i wtórnej, bardziej sprawną diagnostykę i powszechniejsze wykorzystywanie możliwości leczenia skojarzonego. Leczenie skojarzone obejmuje również odpowiednie wykorzystanie nowych leków, których wartość może przynosić największe korzyści w przypadku stosowania podczas postępowania o założeniu radykalnym. Przykładem wartościowego wykorzystania nowych możliwości farmakoterapii w postępowaniu radykalnym było włączenie inhibitorów HER2 do uzupełniającego leczenia okołoperacyjnego chorych na raka piersi. Podstawowym problemem jest jednak zbyt mała liczba podobnych zastosowań nowych leków, które w większości są wykorzystywane w postępowaniu u chorych na nowotwory uogólnione. Ustalanie rzeczywistej wartości nowych leków powinno uwzględniać założenie leczenia – priorytetem powinny być metody farmakoterapii stosowane w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym lub radykalną radioterapią. Przykładem systemu, który całościowo określa wartość nowych metod leczenia, jest algorytm Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – niestety wykorzystanie wspomnianego algorytmu dotychczas nie zostało uwzględnione przez podmioty, które w Polsce decydują o refundacji nowych leków przeciwnowotworowych.

Kolejnym problemem jest potwierdzenie wartości nowych metod leczenia w praktyce klinicznej. Nowe leki są rejestrowane i dopuszczane do obrotu na podstawie wyników badań klinicznych, w których uczestniczą starannie dobrani chorzy. Charakterystyka demograficzno-kliniczna uczestników badań klinicznych wielokrotnie nie odzwierciedla sytuacji występują-

cych powszechnie w praktyce (np. choroby współwystępujące), co stwarza ogromny problem – przykładowo – podczas tworzenia programów lekowych. Potwierdzeniem są wyniki analiz zależności między rzeczywistymi korzyściami w praktyce klinicznej i kosztami nowych leków – w przypadku części przeciwnowotworowych leków korzyści kliniczne są bardzo niewielkie lub niepewne, co powinno stanowić podstawę dla uzgadniania znacznie niższych cen. Natomiast leki o potwierdzonej skuteczności i dobrej tolerancji powinny być traktowane priorytetowo podczas podejmowania decyzji refundacyjnych.

Nowoczesne leki (np. immunoterapia za pomocą blokerów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej) stanowią nową jakość w postępowaniu przeciwnowotworowym. Wartość nowoczesnych metod farmakoterapii uzyskuje oczekiwany poziom skuteczności podczas właściwego stosowania, w czym mieści się prawidłowe kwalifikowanie chorych oraz prowadzenie leczenia (wczesne i odpowiednie postępowanie w przypadku występowania powikłań). Racjonalne jest stosowanie wymienionych metod leczenia przez ośrodki posiadające dostateczne doświadczenie i pełne możliwości przeciwdziałania powikłaniom.

Raport, który został przygotowany przez MODERN HEALTHCARE INSTITUTE, zawiera wiele wartościowych wskazań. Wskazuje na obszary priorytetowe podczas podejmowania decyzji refundacyjnych i zwraca uwagę na potrzebę uwzględniania właściwych parametrów oceny. Jednocześnie w obiektywny sposób ocenia sytuację refundacyjną w Polsce oraz udowadnia istotny postęp, jaki dokonał się ostatnio w zakresie dostępności do nowych metod leczenia przeciwnowotworowego. Ustalenia Autorów raportu stanowią dowód, że Polska nie jest – cytując niektóre opinie – „krajem o dramatycznie małej dostępności nowych metod leczenia przeciwnowotworowego”. Uważam, że w Polsce należy przede wszystkim wykorzystywać optymalnie posiadane możliwości.

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski,
konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej

Opinia prezesa Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Raport jest cennym źródłem wiedzy o nowych lekach przeciwnowotworowych zarejestrowanych przez FDA i EMA w ostatnich latach oraz o przebiegu procesu refundacyjnego i dostępności do nowych cząsteczek w Polsce. Za dobrą informację należy uznać, jak wskazano w raporcie, iż średni czas upływający od pierwszej autoryzacji Europejskiej Agencji Leków do pierwszej decyzji refundacyjnej w Polsce skrócił się w ostatnich latach o ponad rok. Również fakt, że wydatki na onkologiczne programy lekowe rosną szybciej niż na programy w innych dziedzinach medycyny, jest dobrym sygnałem, że choroby nowotworowe zostały dostrzeżone jako duży problem społeczny.

Przedstawione w raporcie zestawienia pokazały jednak jak mało wiemy o realnych wydatkach na onkologię, jak również o realizacji poszczególnych programów lekowych i odstępstwach w tych programach od rekomendacji międzynarodowych oraz uzasadnień do rejestracji w poszczególnych wskazaniach, a także uzasadnień do zakwalifikowania danej cząsteczki do grupy leków przełomowych lub tzw. first-class. Pokazały również, że pacjenci często pozostawiani są bez możliwości terapeutycznych. W takim przypadku dobrym podejściem jest spojrzenie na jednostkę chorobową, na przykład raka piersi, poprzez podzielenie pacjentów według podtypów nowotworu i zapewnienie im dostępu do różnych rodzajów terapii.

Należy również zwrócić uwagę, że farmakoterapia jest tylko jednym z elementów warunkujących efektywność leczenia. Na ową efektywność składa się także dobrze zorganizowana profilaktyka wtórna i pierwotna oraz kompleksowa diagnostyka i leczenie. Każdy z etapów opieki

onkologicznej jest istotny dla uzyskania lepszych efektów zdrowotnych. W tego typu zestawieniach warto uwzględnić również liczby dotyczące uczestnictwa w programach profilaktycznych np. w raku piersi i jelita grubego, gdzie wydatki na programy lekowe są największe. Innym problemem jest rak płuca – w tym przypadku istotne są także wydatki na poradnie uzależnień-antynikotynowych, gdyż screening wykrywa wczesne zmiany nowotworowe, ale nie zmniejsza zapadalności. W tym kontekście, w raporcie brakuje wniosków, jak „przesunąć” choroby nowotworowe do wcześniejszych stopni zaawansowania i używać mniej leków w zaawansowaniu npl.

Kolejnym ważnym aspektem, który nie został poruszony w raporcie, jest konieczność dokonywania oceny jakości stosowania poszczególnych programów lekowych. Przy bardzo kosztownych terapiach – jak wskazano w raporcie w dziesięć najbardziej kosztownych programów lekowych znalazło się 6 programów onkologicznych – powinna być możliwość potwierdzenia ich skuteczności w praktyce klinicznej np. w ramach warunkowego trybu dopuszczenia refundacji danego leku (RSS). Nie ulega wątpliwości, że problem chorób nowotworowych będzie narastać w kolejnych dekadach, a tym samym będą rosły wydatki na onkologię. Stosowanie nowych terapii i analiza ich skuteczności oraz kosztów pozwolą na realną pomoc pacjentom i racjonalne wydatkowanie środków.

Dr hab. n. med. Adam Maciejczyk
Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Opinia

Raport MODERN HEALTHCARE INSTITUTE obejmuje problematykę rozwoju farmakoterapii nowotworów w latach 2015-2019 i udostępnianie skutków tego rozwoju chorym w Polsce. Niestety, wśród kilkudziesięciu nowych cząsteczek, których rejestracja do stosowania przez FDA i EMA przyczyniła się do zmiany standardu postępowania w różnych chorobach nowotworowych nie ma ani jednej wytworzonej w Polsce. Zarówno FDA, jak i EMA rejestrowały głównie cząsteczki wytworzone w USA, co pokazuje prymat tego kraju w rozwoju tych technologii. Wyróżnia się tu trzy główne kierunki technologiczne: tzw. drobne cząsteczki, przeciwciała monoklonalne oraz leki połączone. Ten ostatni termin wymaga dodatkowego wyjaśnienia. W wielu nowotworach od dawna wykorzystujemy leczenie skojarzone, w którym w określonej sekwencji w ramach jednego protokołu stosuje się kilka leków o różnej budowie, pochodzeniu i mechanizmie działania. Takie leczenie nazywamy skojarzonym, a nie połączonym. Leki połączone obejmują chemiczne połączenie dwóch (w przyszłości nawet więcej) różnych cząsteczek, z których każda ma inną rolę w wywołaniu efektu przeciwnowotworowego.

Raport dokumentuje, że postęp jest większy jeśli chodzi o nowotwory krwi niż w odniesieniu do nowotworów innych tkanek, chociaż i tu i tu jest nierównomierny, to znaczy w dość przypadkowy (a więc mniej zależnie od rzeczywistych potrzeb) dotyczy różnych nowotworów. Wynika to po prostu z przypadkowości odkryć, a także z rodzaju zmian genetycznych znajdujących się u podstaw transformacji nowotworowej w poszczególnych chorobach. Niektóre choroby są wywoływane zmianami jednego rodzaju (przewlekła białaczka szpikowa), inne mimo klinicznego podobieństwa (ostre białaczki, szpiczaki) są na poziomie molekularnym dość odmienne. W takich sytuacjach odkrycie i wynikająca z niego terapia dotyczy tylko pewnego szczególnego podtypu danej choroby. Większy postęp w farmakoterapii nowotworów krwi jest też prawdopodobnie uwarunkowany większą dostępnością materiału biologicznego zarówno do badań pierwotnych, jak i do monitorowania leczenia.

Bardzo ciekawy jest rozdział dotyczący zmian w praktyce farmakoterapii związanych z pandemią SARS-CoV-2, chociaż niektóre przytoczane zalecenia towarzystw naukowych wydają się dyskusyjne. Tak trzeba traktować zalecenie podawania mniejszych dawek leków i wydłużenia odstępów pomiędzy cyklami. Taka praktyka, jak wiadomo, stwarza większe ryzyko selekcji komórek opornych na dalsze leczenie. W protokołach farmakoterapii nowotworów zweryfikowanych przez badania kliniczne istotne jest nie tylko podanie określonych substancji, ale także podanie ich w odpowiednich dawkach i w odpowiednich odstępach czasowych, które najkrócej mówiąc

mają za zadanie zróżnicować regenerację komórek nowotworowych i komórek zdrowych na niekorzyść tych pierwszych.

Jak wiadomo, postęp w farmakoterapii nowotworów jest dostępny dla polskich chorych z opóźnieniem, co wynika w znacznej mierze ze stale zwiększających się kosztów tego postępu, w odniesieniu do którego podejmowane w Polsce decyzje dotyczą jedynie tego, czy, kiedy i za ile kupić. Trzeba tu jednak wyjaśnić, że mechanizmy wypracowane dla podejmowania decyzji re-fundacyjnych ogólnie rzecz biorąc sprawdzają się, zapewniając wysoki poziom merytoryczności. Oprócz opóźniania (przeciętnie określonego na trzy i pół roku) drugą cechą warunkującą dostęp do nowych terapii w Polsce jest jego wybiórczość. Inaczej mówiąc, nowe leki są najpierw dostępne we wskazaniach znacznie ograniczonych w stosunku do wskazań rejestracyjnych i wtedy przeznaczone w ramach programów lekowych przede wszystkim dla tych chorych, którzy z jednej strony najbardziej tracą na braku dostępu, a z drugiej strony najbardziej na tym dostępie mogą skorzystać. Tu również jest znacząca rola czynnika merytorycznego w sytuacji, w której ilość dostępnych środków jest ograniczona.

Pewną nowością jest wprowadzenie przez amerykańską agencję rządową FDA dodatkowych ocen rejestrowanych terapii jako „przełomowych” i „pierwszych w swojej klasie”. W znacznym skrócie, terapia przełomowa to taka, której wprowadzenie zmienia standard postępowania w danym rodzaju nowotworu przyczyniając się do rozwiązania istotnego problemu klinicznego, a pierwsze w swojej klasie - to terapie wykorzystujące nowe mechanizmy działania. Trzeba jednak brać pod uwagę również to, że FDA, podobnie jak wszystkie amerykańskie agencje rządowe, zajmuje się też propagowaniem amerykańskiej nauki i amerykańskiego przemysłu i że przyznanie takiego określenia nowym technologiom ma ułatwić ich sprzedaż nie tylko w Stanach Zjednoczonych.

Podsumowując, raport MODERN HEALTHCARE INSTITUTE jest opracowaniem, które w kompleksowy sposób obejmuje zagadnienia rozwoju farmakoterapii nowotworów na świecie oraz implikacje i wdrożenie skutków tego rozwoju w Polsce z uwzględnieniem ostatnich zawirowań w procesach rozwoju i udostępniania związanych z pandemią COVID-19

Prof. dr hab. med. Wiesław W. Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Opinia konsultanta krajowego

W ciągu ostatnich lat dokonał się istotny postęp w hematologii mierzony pięcioletnim przeżyciem chorych hematologicznych. Postęp ten był możliwy nie tylko dzięki optymalizacji dotychczasowych metod chemioterapii i przeszczepień krwiotwórczych komórek macierzystych, ale przede wszystkim dzięki wprowadzeniu do leczenia nowych form immunoterapii i nowoczesnych leków, takich jak np. inhibitory kinazy tyrozynowej, inhibitory przekazywania sygnału z receptora B-komórkowego czy inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego. Dzięki nowoczesnym technologiom lekowym możliwe jest przekształcenie chorób, które kiedyś doprowadzały do śmierci pacjentów w ciągu kilku lat - w choroby przewlekłe. Dziś chorzy hematologiczni mają szansę nie tylko na osiągnięcie remisji choroby, wydłużenie czasu wolnego od nawrotu i wydłużenie całkowitego przeżycia, ale również na powrót do aktywnego życia zawodowego i społecznego. Jednocześnie należy podkreślić, że ponad 70 proc. metod terapeutycznych stosowanych w hematologii opiera się na lekach, pozostałe 30 proc. to przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Leczenie chirurgiczne ma znaczenie marginalne, a radioterapia jest uzupełniającą metodą leczenia w wybranych nowotworach układu chłonnego. Z tych powodów najważniejszym wyzwaniem dla polskiej hematologii jest zwiększenie dostępności do nowoczesnych leków o unikalnych mechanizmach działania, całkowicie różnych od standardowych chemioterapeutyków. Jednocześnie trzeba pamiętać o niepokojących danych epidemiologicznych, które wskazują, że w ciągu ostatnich trzech dekad liczba nowych zachorowań na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego, wzrosła ponad dwukrotnie. Ponadto wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory krwi obserwuje się głównie u osób po 50 roku życia, a prognozy demograficzne, które jednoznacznie wskazują na zjawisko starzenia się naszego społeczeństwa pozwalają na stwierdzenie, że liczba chorych hematologicznych będzie dalej wzrastała.

Corocznie amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) i Europejska Agencja Leków (EMA) rejestrują kilkanaście nowych leków przeciwnowotworowych i w latach 2015-2019 zaaprobowali odpowiednio 20 i 16 nowych terapii dla chorych hematologicznych. Jednak koszty nowoczesnych leków są bardzo wysokie i powodują, że refundowanie wszystkich terapii nie jest możliwe. Dlatego też konieczne jest ustalenie krajowych priorytetów określających czy, w jakiej kolejności i według jakich kryteriów należy podejmować decyzje o refundacji nowych terapii onkologicznych i hematologicznych. Na te pytania doskonale odpowiada raport „Rozwój terapii lekowych w leczeniu chorych na nowotwory. Nowości. Innowacje. Przełomy” przygotowany przez MODERN HEALTHCARE INSTITUTE. Jest to pierwsze polskie opracowanie, które nie tylko wskazuje na po-

trzebę oceny wartości nowych terapii pod kątem ich klinicznej efektywności, ale również przedstawia konkretne narzędzia do przeprowadzania takiej oceny i formułuje rekomendacje, jakimi należy się kierować przy ustalaniu priorytetów refundacyjnych.

Autorzy opisują w Raporcie stan refundacji leków przeciwnowotworowych w polskim systemie opieki zdrowotnej w latach 2015-2019 na tle rejestracji nowych leków onkologicznych i hematologicznych dokonanych przez FDA i EMA. Należy podkreślić, że w ciągu ostatniego roku istotnie poprawił się dostęp do nowoczesnych terapii w Polsce, bo o ile w latach 2017-2019 nowe substancje czynne były refundowane w Polsce średnio po około 3,5 roku od rejestracji przez EMA, to w 2019 roku proces ten znacznie przyspieszył i skrócił się o ponad rok. Jednak, jak podkreślają Autorzy Raportu, żeby Polska nadrobiła dystans i mogła nadążyć za tempem rozwoju technologii lekowych w onkologii, liczba nowych cząsteczek wprowadzanych na listę refundacyjną powinna co najmniej utrzymywać się na podobnym liczbowo poziomie jak w 2019 roku, a najlepiej wzrosnąć o co najmniej 25 proc. w skali roku. Warto podkreślić, że refundacja nowych leków dla chorych hematologicznych nie zawsze dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań, a wskazania w obrębie danego nowotworu są jeszcze zawężane w porównaniu do rejestracji EMA. Należy więc dążyć do tego, aby wskazania refundacyjne dla nowych leków były jak najbardziej zbliżone do wskazań rejestracyjnych, a w idealnej sytuacji – żeby były tożsame, tak aby była możliwość większego wyboru terapii dla poszczególnych chorych w zależności od etapu choroby, czynników ryzyka i chorób współistniejących. W kontekście rozszerzania wskazań dla leków już refundowanych, jak i zapewnienia dostępu do nowych leków należy brać pod uwagę oszczędności jakie płyną z wprowadzenia leków biopodobnych do terapii chorych onkologicznych i hematologicznych.

W kluczowej części Raportu Autorzy przedstawiają listę potencjalnych kryteriów, jakimi powinno się kierować przy ustalaniu priorytetów w obszarze refundacji leków, obejmującą 7 parametrów wśród których na podkreślenie zasługuje kryterium stosowane przez FDA, tj. kategoryzacja nowych cząsteczek przyznająca niektórym z nich miano terapii „przełomowej” lub „pierwszej w swojej klasie”. Zaliczenie nowej cząsteczki do tych grup może posłużyć jako wskazanie do określenia priorytetów dla przyszłych decyzji refundacyjnych. Z kolei Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (ESMO) ocenia wartość dodaną leków przeciwnowotworowych za pomocą algorytmu MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale). Należy jednak podkreślić, że algorytm ten można stosować jedynie do oceny terapii stosowanych w guzach litych i nie ma on zastosowania w ocenie terapii hematologicznych. Ocena nowej terapii przy pomocy algorytmu ESMO może

również stanowić wartościowe narzędzie przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych w obszarze onkologii. Przy ustalaniu priorytetowych terapii trzeba także uwzględnić takie kryterium, jak nierównomierny rozwój technologii w poszczególnych typach nowotworów krwi, tak aby wyrównać szanse różnych grup pacjentów.

Raport stanowi doskonały wzorzec do wypracowania kryteriów, którymi należy się kierować przy ustalaniu priorytetów refundacyjnych w poszczególnych dziedzinach medycyny. Lista priorytetów refundacyjnych opracowana przez ekspertów klinicznych, we współpracy z ekspertami systemowymi i w oparciu o ustalone kryteria, mogłaby być co roku przedstawiana Ministrowi Zdrowia i służyć jako wsparcie przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych.

Opinia prezesa PTHiT

Raport opracowany przez MODERN HEALTH INSTITUTE dotyczący nowych technologii w leczeniu chorób nowotworowych przedstawia aktualne możliwości leczenia guzów litych oraz nowotworów układu chłonnego i krwiotwórczego w Polsce w odniesieniu do terapii zarejestrowanych w ciągu ostatnich lat przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Association, FDA) oraz Europejską Agencję Leków (European Medicine Agency, EMA). Na podstawie analizy wskaźników przeżycia autorzy pokazują jak dynamiczny rozwój nowych terapii - opracowanie nowych grup leków i nowych technologii, w istotny sposób wpłynął na poprawę rokowania chorych na wiele rodzajów nowotworów. Zwrócono jednocześnie uwagę na fakt, że nie wszystkie z tych terapii stanowią przełom leczenia w praktyce klinicznej. Jedną z przyczyn jest kwalifikacja do badań klinicznych stanowiących podstawę rejestracji leków, wyselekcjonowanej grupy chorych, podczas gdy w praktyce klinicznej chorzy są często starsi i/lub obciążeni licznymi chorobami współistniejącymi. To zagadnienie poruszane jest od wielu lat - w raporcie przedstawiono nowe interesujące rozwiązania regulujące zasady uczestnictwa w badaniach klinicznych a także modele bioinformatyczne, które mogą przyczynić się do przyśpieszenia wprowadzania nowych leków do praktyki klinicznej. Wyniki leczenia nowotworów w Polsce również uległy poprawie, niestety są one jednak nadal gorsze w porównaniu do krajów Europy Zachodniej co wynika w znacznej mierze z mniejszego dostępu polskich chorych do nowych terapii. W raporcie przedstawiono dane mówiące, że czas od uzyskania rejestracji EMA do uzyskania refundacji w Polsce znacznie skrócił się w ostatnim czasie, zwiększa się również liczba programów lekowych w onkologii. część zarejestrowanych przez EMA terapii, szczególnie w ostatnim czasie pozostaje jednak niedostęp-

Zgodnie ze światowymi standardami, współczesna hematologia opiera się na stosowaniu u większości chorych leków o nowoczesnych mechanizmach działania, a dostępność do nich jest kluczowym czynnikiem umożliwiającym dalszą poprawę odległych wyników leczenia pacjentów hematologicznych. Z tego powodu jest pilna potrzeba ustalenia, przy udziale ekspertów klinicznych, systemowych i przedstawicieli organizacji pacjenckich, listy priorytetów refundacyjnych w hematologii - TOP 10 HEMATO, która mogłaby być ważnym argumentem w procesie refundacyjnym.

Prof. dr hab. med. Ewa Lech-Marańda
konsultant krajowy w dziedzinie hematologii

na, a część jest dostępna tylko w ograniczonych wskazaniach. Biorąc pod uwagę wysokie koszty nowych technologii, ważne byłoby, aby umożliwić chorym dostęp do tych o największej skuteczności. Autorzy raportu pokazują możliwości oceny nowych leków pod względem ich znaczenia klinicznego, pomocne przy wyborze terapii, które mogą przynieść chorym największe korzyści i w pierwszej kolejności powinny być refundowane.

Ważną część raportu stanowi rozdział dotyczący wpływu pandemii COVID-19 na diagnostykę i leczenie chorób nowotworowych. Autorzy podkreślają, jak ważnym jest aby zminimalizować niekorzystny wpływ pandemii na wyniki leczenia i proponują algorytm postępowania u chorych na guzy lite, który częściowo można odnieść również do chorych hematologicznych.

Podsumowując, raport stanowi bardzo interesujące i wartościowe opracowanie, w którym przedstawiono przegląd nowych terapii w onkologii i hematologii z uwzględnieniem ich wpływu na poprawę wskaźników przeżycia, kosztów leczenia oraz dostępności dla pacjentów w Polsce. Szczególnie istotnym aspektem jest podjęcie przez Autorów próby poszukiwania rozwiązań, które umożliwiłyby polskim chorym dostęp do leków o największej skuteczności klinicznej.

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus
prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

Załącznik 1: Rejestracje Europejskiej Agencji Leków

Poniżej przedstawiono nowe substancje czynne dopuszczone do obrotu w obszarze terapii nowotworów przez Europejską Agencję Leków w latach 2015-2019 wg. nazwy handlowej, nazwy międzynarodowej oraz rodzaju nowotworu.

Nowe substancje czynne dopuszczone do obrotu w obszarze terapii nowotworów przez Europejską Agencję Leków w latach 2015-2019

Rok	Nazwa handlowa	Nazwa międzynarodowa	Rodzaj nowotworu
2019	Besremi*	Ropeginterferon alfa-2b	Policytomia
2019	Libtayo	Cemiplimab	Nowotwór skóry
2019	Lorviqua	Lorlatinib	Nowotwór płuc
2019	Talzenna	Talazoparib	Nowotwór piersi
2019	Vizimpro	Dacomitinib	Nowotwór płuc
2019	Vitrakvi	Larotrectinib	Guzy lite
2019	Xospata*	Gilteritinib	Ostra białaczka szpikowa
2018	Alunbrig	Brigatinib	Nowotwór płuc
2018	Braftovi	Encorafenib	Czerniak
2018	Erleada	Apalutamide	Nowotwór gruczołu krokowego
2018	Imfinzi	Durvalumab	Nowotwór płuc
2018	Kymriah	Tisagenlecleucel	Ostra białaczka limfoblastyczna/ chłoniak
2018	Mektovi	Binimetinib	Czerniak
2018	Nerlynx	Neratinib	Nowotwór piersi
2018	Poteligeo	Mogamulizumab	Chłoniak/Zespół Sézary'ego
2018	Rubraca	Rucaparib	Nowotwór jajników
2018	Verzenio	Abemaciclib	Nowotwór piersi
2018	Yescarta	Axicabtagene Ciloleucel	Chłoniak
2017	Bavencio	Avelumab	Nowotwory neuroendokrynne
2017	Besponsa	Inotuzumab Ozogamicin	Ostra białaczka limfoblastyczna
2017	Fotivda	Tivozanib	Nowotwór nerki
2017	Kisqali	Ribociclib	Nowotwór piersi
2017	Lutathera	Lutetium (177Lu) Oxodotreotide	Nowotwory neuroendokrynne
2017	Rydapt	Midostaurin	Ostra białaczka szpikowa
2017	Tecentriq	Atezolizumab	Nowotwór płuc
2017	Tookad	Padeliporfin	Nowotwór prostaty
2017	Zejula	Niraparib	Nowotwór jajników

Rok	Nazwa handlowa	Nazwa międzynarodowa	Rodzaj nowotworu
2016	Alecensa	Alectinib Hydrochloride	Nowotwór płuc
2016	Darzalex	Daratumumab	Szpiczak plazmocytowy
2016	Cabometyx	Cabozantinib	Nowotwór nerki
2016	Empliciti	Elotuzumab	Szpiczak plazmocytowy
2016	Ibrance	Palbociclib	Nowotwór piersi
2016	Lartruvo	Olaratumab	Mięsak
2016	Lonsurf	Trifluridine, Tipiracil	Nowotwór jelita grubego
2016	Ninlaro	Ixazomib Citrate	Szpiczak mnogi
2016	Portrazza*	Necitumumab	Nowotwór płuc
2016	Venclyxto	Venetoclax	Przewlekła białaczka limfocytowa
2015	Blinicyto	Blinatumomab	Ostra białaczka limfoblastyczna
2015	Cotellic*	Cobimetinib	Czerniak
2015	Farydak	Panobinostat	Szpiczak plazmocytowy
2015	Imlygic	Talimogene Laherparepvec	Czerniak
2015	Keytruda	Pembrolizumab	Czerniak/nowotwór płuc/ chłoniak/ nowotwór pęcherza moczowego/ nowotwór nerki/nowotwór skóry
2015	Kyprolis	Carfilzomib	Szpiczak plazmocytowy
2015	Lenvima	Lenvatinib	Nowotwór tarczycy
2015	Nivolumab BMS	Nivolumab	Nowotwór płuc
2015	Opdivo	Nivolumab	Czerniak/ Choroba Hodgkina/ Nowotwór nerek/ Nowotwór płuc
2015	Odomzo*	Sonidegib	Nowotwór skóry
2015	Tagrisso	Osimertinib	Nowotwór płuc
2015	Unituxin	Dinutuximab	Neuroblastoma
2015	Zykadia	Ceritinib	Nowotwór płuc

*Besremi – produkt leczniczy nie znajduje się w raporcie EMA za 2019 rok; Xospata – produkt leczniczy nie znajduje się w raporcie EMA za 2019 rok; Portrazza – produkt leczniczy nie znajduje się w raporcie EMA za 2016 rok; Cotellic – produkt leczniczy nie znajduje się w raporcie EMA za 2015 rok; Odomzo – produkt leczniczy nie znajduje się w raporcie EMA za 2015 rok

Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportów EMA

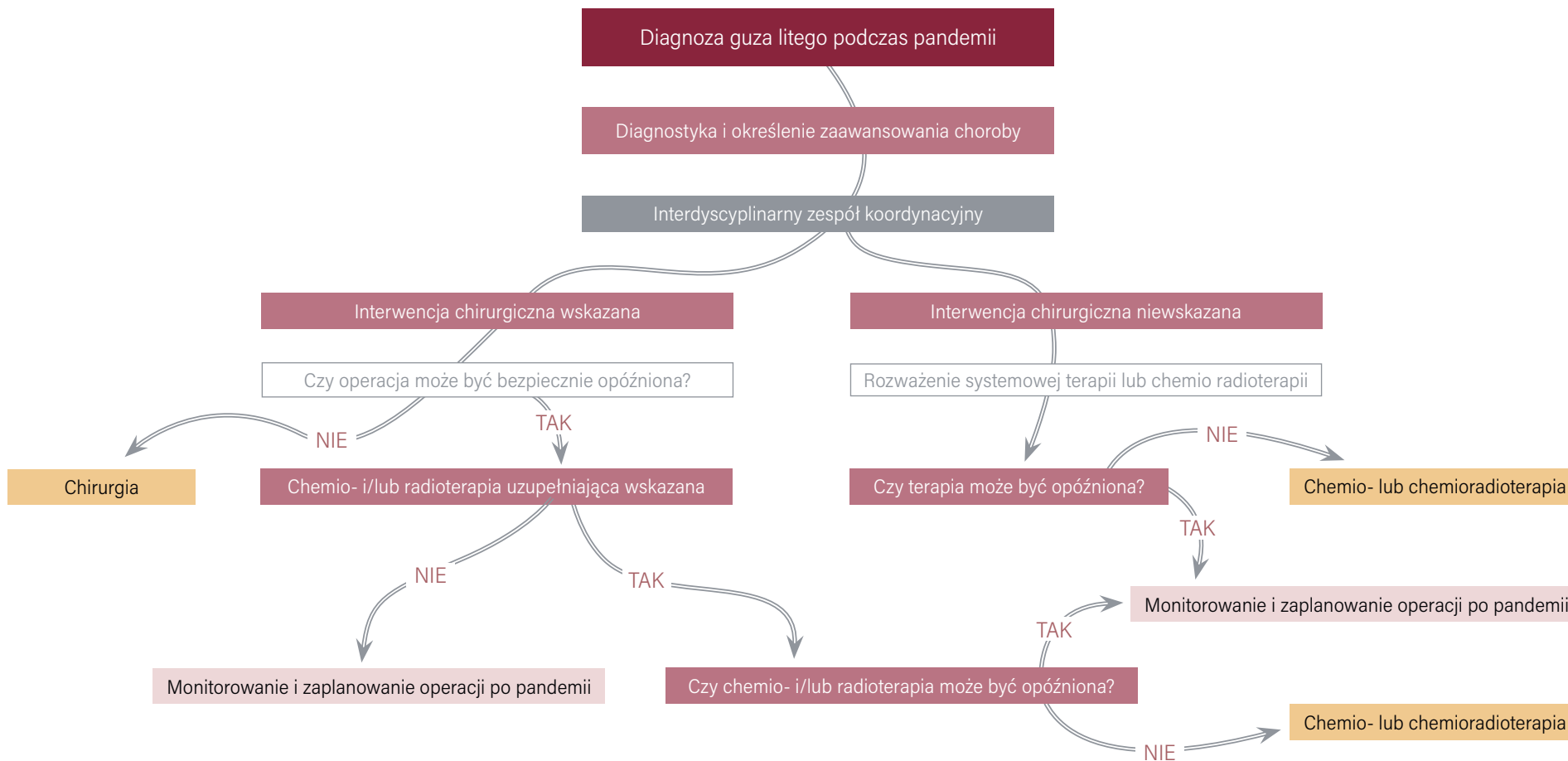
Załącznik 2: Rejestracje FDA

Nowe produkty lecznicze dopuszczone do obrotu w terapii nowotworów przez Agencję Żywności i Leków w latach 2015-2019

Rok	Nazwa handlowa	Nazwa międzynarodowa	Rodzaj nowotworu
2019	Enhertu	fam-trastuzumab deruxtecan-nxki	Nowotwór piersi
2019	Padcev	enfortumab vedotin-ejfv	Nowotwór pęcherza moczowego
2019	Brukinsa	zanubrutinib	Chłoniak z komórek płaszcz
2019	Ga-68-DOTATOC	Ga-68-DOTATOC	Nowotwory neuroendokrynne
2019	Inrebic	fedratinib	Nowotwór szpiku kostnego
2019	Rozlytrek	entrectinib	Nowotwór płuc
2019	Turalio	pexidartinib	Guz olbrzymiokomórkowy kości
2019	Nubeqa	darolutamide	Nowotwór prostaty
2019	Xpovio	selinexor	Szpiczak plazmocytowy
2019	Polivy	polatuzumab vedotin-piiq	Chłoniak z komórek B
2019	Piqray	alpelisib	Nowotwór piersi
2019	Balversa	erdafitinib	Nowotwór pęcherza moczowego
2018	Elzonris	tagraxofusp-erzs	Plazmocytoidalny nowotwór komórek dendrytycznych (BPDCN)
2018	Asparlas	calaspargase pegol-mknl	Ostra białaczka limfoblastyczna
2018	Xospata	gilteritinib	Ostra białaczka szpikowa
2018	Daurismo	glasdegib	Ostra białaczka szpikowa
2018	Lorbrena	lorlatinib	Nowotwór płuc
2018	Talzenna	talazoparib	Nowotwór piersi
2018	Libtayo	cemiplimab-rwlc	Nowotwór skóry
2018	Vizimpro	dacomitinib	Nowotwór płuc
2018	Copiktra	duvelisib	Przewlekła białaczka limfocytowa
2018	Lumoxiti	moxetumomab pasudotox-tdfk	Białaczka włochatokomórkowa
2018	Poteligeo	mogamulizumab-kpkc	Chłoniak nieziańczy
2018	Tibsovo	ivosidenib	Ostra białaczka szpikowa
2018	Braftovi	encorafenib	Czerniak
2018	Mektovi	binimetinib	Czerniak
2018	Erleada	apalutamide	Nowotwór prostaty
2018	Lutathera	lutetium Lu 177 dotatate	Nowotwory neuroendokrynne
2017	Calquence	acalabrutinib	Chłoniak z komórek płaszcz

Rok	Nazwa handlowa	Nazwa międzynarodowa	Rodzaj nowotworu
2017	Verzenio	abemaciclib	Nowotwór piersi
2017	Aliqopa	copanlisib	Nawrotowy chłoniak pęcherzykowy
2017	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	Ostra białaczka limfoblastyczna
2017	Idhifa	enasidenib	Ostra białaczka szpikowa
2017	Nerlynx	neratinib maleate	Nowotwór piersi
2017	Imfinzi	durvalumab	Nowotwór pęcherza moczowego
2017	Rydapt	midostaurin	Ostra białaczka szpikowa
2017	Alunbrig	brigatinib	Nowotwór płuc
2017	Zejula	niraparib	Nowotwór jajników
2017	Bavencio	avelumab	Nowotwór komórek Merkel
2017	Kisqali	ribociclib	Nowotwór piersi
2016	Rubraca	rucaparib	Nowotwór jajników
2016	Lartruvo	olaratumab	Mięsak tkanek miękkich
2016	NETSPOT	gallium Ga 68 dotatate	Nowotwory neuroendokryjne
2016	Axumin	fluciclovine F 18	Nowotwór prostaty
2016	Tecentriq	atezolizumab	Nowotwór pęcherza moczowego
2016	Venclexta	venetoclax	Przewlekła białaczka limfocytowa
2015	Alecensa	alectinib	Nowotwór płuc
2015	Empliciti	elotuzumab	Szpiczak plazmocytowy
2015	Portrazza	necitumumab	Nowotwór płuc
2015	Ninlaro	ixazomib	Szpiczak plazmocytowy
2015	Darzalex	daratumumab	Szpiczak plazmocytowy
2015	Tagrisso	osimertinib	Nowotwór płuc
2015	Cotellic	cobimetinib	Czerniak
2015	Yondelis	trabectedin	Mięsak tkanek miękkich
2015	Lonsurf	trifluridine and tipiracil	Nowotwór jelita grubego
2015	Odomzo	sonidegib	Nowotwór skóry
2015	Farydak	panobinostat	Szpiczak plazmocytowy
2015	Lenvima	lenvatinib	Nowotwór tarczycy
2015	Ibrance	palbociclib	Nowotwór piersi

Załącznik 3: Schemat podejmowania decyzji wobec pacjentów z guzami litymi



Załącznik 4: Bibliografia do rozdziału 1 – Znaczenie chorób nowotworowych w ujęciu globalnym

1. „Global Burden of Disease Study 2017”. Publikacja Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Seattle, USA, 2018. Dostępna pod adresem: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 30 marca 2020
2. <https://www.prb.org/2017-world-population-data-sheet/>, dostęp 30 marca 2020
3. SEEAR (Surveillance, Epidemiology and End Results Program), National Cancer Institute. Dostępne pod adresem: <https://ourworldindata.org/grapher/five-year-cancer-survival-in-usa?time=1977..2013>, dostęp 30 marca 2020
4. Cancer Today, International Agency for Cancer Research, Światowa Organizacja Zdrowia. Dostępne pod adresem <https://gco.iarc.fr/today/home>, dostęp 28 maja 2020
5. „What is DALY?” Publikacja Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Seattle, USA, 2018. Dostępna pod adresem: <http://www.healthdata.org/gbd/faq#What%20is%20a%20DALY?> Dostęp 28 maja 2020
6. „CAR T-cell Therapy and Its Side Effects”, American Cancer Society, 27.12.2019, <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/car-t-cell1.html>
7. „The world’s first CAR-T therapy has been approved for a second indication”, Pharmaceutical Technology, 4.05.2018, <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/worlds-first-car-t-therapy-approved-second-indication>
8. ChPL Kymriah (tisagenlecleucel), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf
9. ChPL Yescarta (aktykagtagen cykloleucel), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf
10. „CAR T Cells: Engineering Patients’ Immune Cells to Treat Their Cancers”, National Cancer Institute, 30.07.2019, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
11. Levine H, „5 Things That Will Change Cancer Care in the Next Decade”, AARP, 1.10.2019, <https://www.aarp.org/health/conditions-treatments/info-2019/cancer-medical-breakthroughs.html>
12. Humińska K, Brylak A, „Do Polski Wkracza Płynna Biopsja – Szansa Na Terapię Celowaną”, Fundacja Alivia, 5.05.2017, <https://www.alivia.org.pl/wiedza-o-raku/polski-wkracza-plynnna-biopsja-szansa-na-terapię-celowana>
13. Unger, J. M., Cook, E., Tai, E., & Bleyer, A. (2016). The Role of Clinical Trial Participation in Cancer Research: Barriers, Evidence, and Strategies. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting, 35, 185–198. https://doi.org/10.1200/EDBK_156686
14. Komunikat prasowy FDA: „FDA In Brief: FDA takes new steps to broaden patient participation in cancer clinical trials, advancing policies to promote inclusion of pediatric patients and patients with medical conditions that can occur alongside cancer”, 12.03.2019, <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-takes-new-steps-broaden-patient-participation-cancer-clinical-trials-advancing>
15. <https://benevolent.ai>
16. <https://insilico.com>
17. <https://www.berghealth.com>
18. Stang A, Hense HW, Jöckel KH, Turner EH, Tramèr MR. Is it always unethical to use a placebo in a clinical trial?. *PLoS Med.* 2005;2(3):e72. doi:10.1371/journal.pmed.0020072
19. <https://flatiron.com/real-world-evidence>
20. <https://healthdatainsight.org.uk>
21. <https://www.saventic.com>
22. Komunikat prasowy FDA: „FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature”, 23.05.2017, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cancer-treatment-any-solid-tumor-specific-genetic-feature>
23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 w sprawie priorytetów zdrowotnych, <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180000469/O/D20180469.pdf>
24. Opracowanie NFZ p.t.: „Wydatki na onkologię 2013-2018”, 18.02.2020, <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/coraz-wiecej-pieniedzy-przeznaczamy-na-leczenie-nowotworow-i-leki-onkologiczne,7590.html>
25. Plany finansowe NFZ za lata 2013-2020, stan na 29 marca 2020, <https://www.nfz.gov.pl/bip/finanse-nfz/>
26. Opracowanie MZ p.t.: „Polityka Lekowa Państwa 2018-2022”, 18.09.2018, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rada-ministrow-przyjela-dokument-polityka-lekowa-panstwa-20182022>
27. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A, Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2017 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2019.

Załącznik 5: Bibliografia do rozdziału 4 – Wpływ pandemii COVID-19 na sytuację w onkologii.

1. Dane na temat liczby zakażeń koronawirusem według krajów, aktualne na 15 maja 2020, <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
2. „Nie żyje trzecia pielęgniarka zakażona koronawirusem”, publikacja onet.pl, 11 maja 2020, <https://www.medonet.pl/koronawirus/koronawirus-w-polsce,nie-zyje-trzecia-piellegniarka-zakazona-koronawirusem,artykul,77972944.html>,
3. „Koronawirus wśród personelu medycznego. Nie żyje ratownik medyczny, a trzy pielęgniarki są w stanie ciężkim”, publikacja onet.pl, 3 maja 2020, <https://bit.ly/2YKqcmR>
4. „Lista szpitali, które zostaną przekształcone na zakaźne”, publikacja medexpress.pl, 13 marca 2020, <https://www.medexpress.pl/lista-szpitali-ktore-zostana-przekształcone-na-zakazne/76669>
5. „Szpitale zakaźne jednoimienne wykorzystane w 40 proc.”, publikacja termedia.pl, 15 maja 2020, <https://www.termedia.pl/mz/Szpitale-zakazne-jednoimienne-wykorzystane-w-40-proc-,37888.html>
6. Zhang, L., Zhu, F., Xie, L., Wang, C., Wang, J., Chen, R., Zhou, M. (2020). Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
7. Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H., Li, S., & He, J. (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*, 21(3), 335–337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
8. Brainard J, „Scientists are drowning in COVID-19 papers. Can new tools keep them afloat?”, publikacja sciencemag.org, 13 maja 2020, <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/scientists-are-drowning-covid-19-papers-can-new-tools-keep-them-afloat>
9. Wysocki PJ, Kwinta Ł, Potocki P et al. Systemic treatment of patients with solid tumors during the COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic — comprehensive recommendations of the Polish Society of Clinical Oncology. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0012.
10. Zalecenia NICE, „COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments”, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161>, ostatnia aktualizacja 27 kwietnia 2020, dostęp 15 maja 2020
11. Segelov, E., Underhill, C., Prenen, H., Karapetis, C., Jackson, C., Nott, L., Clay, T., Pavlakis, N., Sabesan, S., Heywood, E., Steer, C., Lethborg, C., Gan, H. K., Yip, D., Karanth, N., Karikios, D., & MacIntyre, C. R. (2020). Practical Considerations for Treating Patients With Cancer in the COVID-19 Pandemic. *JCO Oncology Practice*, OP.20.00229. <https://doi.org/10.1200/op.20.00229>
12. Al-Shamsi, H. O., Alhazzani, W., Alhurairi, A., Coomes, E. A., Chemaly, R. F., Almuhan, M., Wolff, R. A., Ibrahim, N. K., Chua, M. L. K., Hotte, S. J., Meyers, B. M., Elfiki, T., Curigliano, G., Eng, C., Grothey, A., & Xie, C. (2020). A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID -19) Pandemic: An International Collaborative Group. *The Oncologist*. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0213>
13. „Apel Ministra Zdrowia do pacjentów onkologicznych”, publikacja rządowa, 12 maja 2020, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/apel-ministra-zdrowia-do-pacjentow-onkologicznych>
14. Waterhouse, D. M., Harvey, R. D., Hurley, P., Levit, L. A., Kim, E. S., Klepin, H. D., Mileham, K. F., Nowakowski, G., Schenkel, C., Davis, C., Bruinooge, S. S., & Schilsky, R. L. (2020). Early Impact of COVID-19 on the Conduct of Oncology Clinical Trials and Long-Term Opportunities for Transformation: Findings From an American Society of Clinical Oncology Survey. *JCO Oncology Practice*, OP.20.00275. <https://doi.org/10.1200/op.20.00275>
15. „Przychody Narodowego Funduszu Zdrowia zagrożone”, <https://publicpolicy.pl/przychody-nfz/#more-32>, 7 kwietnia 2020 [dostęp: 15 maja 2020]

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

Wszelkie prawa zastrzeżone

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

Niniejszy raport objęty jest prawami autorskimi. Zabronione jest powielanie i kopiowanie oraz wykorzystywanie w takiej formie części lub całości raportu, w tym wykresów i tabel zawartych w publikacji, na jakimkolwiek polu eksploatacji, bez pisemnej zgody wydawcy.

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

Treści zawarte w niniejszym raporcie nie mają na celu promowania któregośkolwiek z wymienionych produktów leczniczych.

Zostały zawarte jedynie w celach informacyjno-edukacyjnych.

© Modern Healthcare Institute 2020

Sponsor raportu: AstraZeneca

AstraZeneca 

mZdrowie.pl

ISBN: 978-83-958398-0-1

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

lipiec 2020

ISBN: 978-83-958398-0-1