



Wcześniej znaczy skuteczniej

Leczenie we wczesnych stadiach nowotworów

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

2023

Wcześniej znaczy skuteczniej
Leczenie we wczesnych stadiach nowotworów

Leczenie pacjentów we wczesnym stadium choroby nowotworowej.
Zmiana paradygmatu onkologii. Aspekty ekonomiczne i systemowe.

Partnerem raportu jest

POLSKA KOALICJA
PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH
RAZEM MOŻEMY WIĘCEJ



Autorzy:

- Maciej Niewada
- Krzysztof Jakubiak
- Katarzyna Dudek

Wydawca:

Modern Healthcare Institute
ISBN: 978-83-968652-4-3



Warszawa, 2023

Wcześniej znaczy skuteczniej

Leczenie we wczesnych stadiach nowotworów

- szansa na sukces Narodowej Strategii Onkologicznej
 - aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe

Spis treści

Opinia konsultanta krajowego	3
Komentarz <i>Krystyna Wechmann</i>	4
Wstęp	5
Rozdział 1. Znaczenie i korzyści wczesnego leczenia onkologicznego <i>Krzysztof Jakubiak, Katarzyna Dudek, MHI</i>	6
Rozdział 2. Ekonomiczne aspekty leczenia okołoperacyjnego <i>dr hab. Maciej Niewada, HealthQuest</i>	10
Rozdział 3. Wyzwania związane z leczeniem pacjentów we wczesnym stadium choroby nowotworowej <i>Krzysztof Jakubiak, Katarzyna Dudek, MHI</i>	13
Wnioski i rekomendacje	17
Przypisy i piśmiennictwo	20

Opinia konsultanta krajowego

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy

Możliwość uzyskania wyleczenia chorych na nowotwory zależy od właściwego wykorzystania wszystkich – dostępnych obecnie – metod. Poszczególne metody stosowane samodzielnie mają ograniczoną wydolność – wyłączne leczenie chirurgiczne pozwala wyleczyć około 20 proc. chorych, a wyłączne stosowanie radioterapii i leczenia systemowego umożliwiają wyleczenie – odpowiednio – kilkunastu i kilku procent chorych. Wymienione wyniki stanowią główne uzasadnienia dla kojarzenia metod leczenia przeciwnowotworowego. Kojarzenie leczenia chirurgicznego i systemowego ma wieloletnią tradycję i jest obecnie najszersze stosowane. Wartość pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej w raku piersi potwierdzili w latach 70. ubiegłego wieku Amerykanin Bernard Fischer oraz Włoch Gianni Bonadonna i kojarzenie leczenia chirurgicznego z uzupełniającą chemioterapią lub hormonoterapią jest do dzisiaj standardem postępowania. Przykładów korzyści związanych z kojarzeniem leczenia chirurgicznego i systemowego jest obecnie bardzo wiele – znaczącą poprawę rokowania uzyskano w raku jajnika, nowotworach jądra, raku jelita grubego i niedrobnokomórkowym raku płuca oraz kilku innych nowotworach. Ewolucja wiedzy na temat molekularnych uwarunkowań nowotworów i wprowadzenie – w konsekwencji – szeregu leków ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii stworzyło nowe możliwości rozwoju koncepcji kojarzenia leczenia chirurgicznego i systemowego w postępowaniu radykalnym.

Raport pod tytułem WCZEŚNIEJ ZNACZY SKUTECZNEJ – LECZENIE W WCZESNYCH STADIACH NOWOTWORÓW, przygotowany przez zespół Modern Healthcare Institute, zawiera analizę medycznych oraz ekonomicznych i organizacyjnych zagadnień, związanych z leczeniem chorych na nowotwory w stadium zaawansowania miejscowego i regionalnego, przy czym szczególnie odnosi się do wykorzystania nowych metod

w postępowaniu okołoperacyjnym. Ważne jest podkreślenie znaczenia wykrywania nowotworów w stadium wczesnym, co umożliwi zastosowanie leczenia radykalnego (w tym – z udziałem nowoczesnego postępowania neoadjuwantowego lub/i adjuwantowego). Leki ukierunkowane molekularnie i immunoterapia wniósł wiele w przypadku stosowania okołoperacyjnego, ale nie można zapominać o wątpliwościach. Przykładowo – nie przeprowadzono dotychczas bezpośredniego porównania immunoterapii przedoperacyjnej z pooperacyjną w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz nie określono w sposób ostateczny długości leczenia pooperacyjnego z wykorzystaniem leków ukierunkowanych lub immunoterapii, co jest istotne z uwagi na fakt uzyskiwania korzyści jedynie u części chorych. Niemniej ważne są ekonomiczne korzyści związane z wykorzystaniem leczenia okołoperacyjnego, które są – między innymi – związane z mniejszymi obciążeniami finansowymi wskutek uniknięcia konieczności podejmowania złożonych procedur w stadium uogólnienia wielu nowotworów. Ważne są również aspekty organizacyjne – zwiększenie wykorzystania nowoczesnych metod okołoperacyjnego leczenia systemowego związane z poprawieniem świadomości korzyści wśród chirurgów oraz usprawnieniem diagnostyki predykcyjnych czynników. Oba wymienione problemy mogą być skutecznie rozwiązane pod warunkiem tworzenia ośrodków koordynowanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Końcowe wnioski i rekomendacje – przygotowane przez Autorów – odnoszą się do wszystkich uwarunkowań większego wykorzystania nowoczesnych metod leczenia okołoperacyjnego. Realizacja rekomendacji może zasadniczo poprawić wyniki leczenia chorych na nowotwory w Polsce, które – mierzone wskaźnikami przeżyć 5-letnich – są nadal ogólnie o około 10 proc. gorsze w porównaniu do średniej wartości w Europie.

Komentarz

Krystyna Wechmann

prezes Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych

Pacjenci onkologiczni oczekują leczenia nowoczesnego, ale przede wszystkim skutecznego. W ostatnich latach w leczeniu nowotworów nastąpił ogromny postęp. Pojawiło się wiele nowych terapii lekowych, dzięki którym rosną szanse pacjentów – jeśli nie na całkowite wyleczenie, to na pewno na długie życie w dobrej formie.

Prowadzone na szeroką skalę badania dowodzą jednocześnie, że łączenie metod tradycyjnych i innowacyjnych jeszcze bardziej zwiększa te szanse. Tak właśnie jest, gdy na przykład połączymy znane od lat metody chirurgiczne czy radioterapeutyczne z nowoczesnymi lekami czy to przed operacją, czy też po niej.

Raport „Wcześniej znaczy skuteczniej – Leczenie we wczesnych stadiach nowotworów” przygotowany przez

zespół Modern Healthcare Institute pokazuje nam, jak duże korzyści może odnieść pacjent, u którego wykryto nowotwór we wczesnym stadium zaawansowania, w przypadku zastosowania leczenia okołoperacyjnego. Dzięki takiemu postępowaniu w wielu przypadkach możliwe jest między innymi ograniczenie rozległości zabiegu czy znaczne ograniczenie ryzyka przerzutów i nawrotu choroby. Dlatego mamy nadzieję, że kolejne pojawiające się możliwości terapeutyczne będą dostępne dla polskich pacjentów.

Jest to też kolejny dowód na to, że powinniśmy nieustannie kłaść nacisk na profilaktykę i wczesne wykrywanie nowotworów oraz edukację społeczeństwa, by choroby onkologiczne były wykrywane jak najwcześniej. Ma to bezpośredni wpływ na wyniki leczenia i życie naszych pacjentów.

Wstęp

Leczenie okołooperacyjne z zastosowaniem nowoczesnych leków stwarza pacjentom onkologicznym możliwości, których wcześniej w paradygmacie onkologii nie brano pod uwagę – podjęcia terapii z intencją skutecznego wyleczenia.

Obejmowanie pacjentów leczeniem na jak najwcześniejszym etapie choroby jest istotne również ze względów farmakoekonomicznych.

Wraz z rozwojem nowoczesnych, coraz skuteczniejszych terapii onkologicznych, coraz większą rolę przy ich ocenie i finansowaniu odgrywa utrata produktywności, w tym głównie absenteizm i prezenteizm, a także obciążenie systemu opieki społecznej przez osoby, które nie mogą kontynuować pracy zawodowej nawet po zakończeniu terapii.

Leczenie okołooperacyjne zmniejsza śmiertelność wśród pacjentów, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do osób w wieku produkcyjnym, ogranicza koszty społeczne oraz pozytywnie wpływa na poziom PKB. Jednocześnie w mniejszym stopniu ogranicza chorego, który wymaga rzadszych i krótszych hospitalizacji, przez co może on wrócić szybciej do pracy i pełnienia innych ról społecznych.

W latach 2018-2022 Europejska Agencja ds. Leków dopuściła do obrotu 19 leków stosowanych w ramach leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego. Ta liczba, a także

miejsce i rosnące znaczenie, zwłaszcza immunoterapii, określone w najnowszych aktualizacjach wytycznych praktyki klinicznej leczenia wczesnych postaci różnych chorób nowotworowych, wskazują na potrzebę właściwego finansowania i dostępu do nich. Nie można traktować ich tożsamo z leczeniem stosowanym w zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej. Leczenie okołooperacyjne we wczesnych stadiach choroby onkologicznej zwiększa szansę wyleczenia, a nie tylko ograniczonej czasowo kontroli choroby, jak ma to miejsce w przypadku choroby zaawansowanej lub uogólnionej.

Tymczasem dane rynkowe, w tym na przykład raport EFPIA, wskazują, iż odsetek terapii refundowanych stosowanych we wczesnych postaciach chorób onkologicznych jest niższy średnio o 10 proc. w porównaniu z odsetkiem leków refundowanych, które stosowane są w zaawansowanych stadiach. Można przypuszczać, że specyficzne kwestie związane z oceną efektywności klinicznej w długim okresie i ograniczoną dostępnością danych dotyczących całkowitego przeżycia skutkują błędną perspektywą niewielkich lub niepewnych korzyści związanych z leczeniem okołooperacyjnym. W niniejszym raporcie omawiamy nie tylko korzyści, ale i aktualne wyzwania związane z leczeniem okołooperacyjnym.

Rozdział 1.

Znaczenie i korzyści wczesnego leczenia onkologicznego

Krzysztof Jakubiak, Katarzyna Dudek

Modern Healthcare Institute

W chorobie nowotworowej istnieje zależność pomiędzy wielkością guza w momencie diagnozy a rokowaniem, które przypisuje się pacjentowi. Możliwie wczesne wykrycie guza jest bardzo ważne. Wyeliminowanie nowotworu z organizmu, zanim rozprzestrzeni się po całym organizmie, zwiększa szanse na skuteczne leczenie i dłuższe przeżycie.

Najskuteczniejszym sposobem leczenia nowotworu jest możliwie szybka interwencja. Dlatego tak wielkie znaczenie odgrywają badania skriningowe oraz wczesna diagnostyka. Pozwalają one przesunąć moment rozpoznania większej liczby przypadków choroby do wczesnych stadiów, które są operacyjne. Tymczasem nadal wiele nowotworów wykrywa się głównie w zaawansowanych stadiach. W przypadku raka płuca aż 87 proc. przypadków w Polsce jest wykrywanych w późniejszych, nieoperacyjnych stadiach choroby.

Leczenie okołoperacyjne pozwala na zwiększenie skuteczności całego procesu leczenia, a także w niektórych przypadkach umożliwienie lub ograniczenie zakresu planowanej operacji onkologicznej. Polega ono na podaniu chemioterapii, leków ukierunkowanych molekularnie, immunoterapii lub terapii hormonalnej samodzielnie lub w skojarzeniu, przed zabiegiem chirurgicznym czy radioterapii, po takich zabiegach lub zarówno przed, jak i po nich.

Leczenie okołoperacyjne może być neoadjuwantowe lub adjuwantowe. Terapia neoadjuwantowa poprzedza zabieg, a jej celem jest zmniejszenie guza, co zwiększa szanse na usunięcie go w całości. Natomiast terapia adjuwantowa jest stosowana w okresie pozabiegowym, aby zminimalizować ryzyko nawrotu choroby nowotworowej. Skuteczność terapii adjuwantowej określają wyniki uzyskane po leczeniu zasadniczym oraz ewentualny nawrót choroby.

Cele leczenia okołoperacyjnego na wczesnych etapach rozwoju nowotworu:

- minimalizacja ryzyka wystąpienia przerzutów
- zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby
- ułatwienie resekcji guza
- możliwość (w niektórych przypadkach) wykonania mniej okaleczającego dla pacjenta zabiegu operacyjnego
- zmniejszenie śmiertelności
- poprawa jakości życia chorego
- umożliwienie pacjentowi powrotu do pracy zawodowej i aktywności społecznej
- redukcja kosztów całkowitego leczenia.

Leczenie neoadjuwantowe jest stosowane w większości nowotworów, takich jak: rak piersi, czerniak, rak nerki, rak jelita grubego, rak żołądka, rak trzustki, rak pęcherza moczowego, rak jajnika, rak szyjki macicy, rak jądra, rak prostaty, nowotwory płuc, nowotwory głowy i szyi, część mięsaków. Leczenie adjuwantowe jest stosowane m.in. w przypadku raka żołądka, raka piersi, raka płuca, raka jajnika, czerniaka, raka jeli grubego, raka nerki, mięsaka kościopochodnego.

1.1. Korzyści z szybszego wykrywania i leczenia nowotworów

Nowotwory w Polsce są wykrywane przeważnie w zaawansowanym stadium choroby. W ostatnich latach te wskaźniki dodatkowo pogorszyły się, niewątpliwie z powodu zawirowań w systemie ochrony zdrowia związanych z pandemią COVID-19. Według danych z programu badań przesiewowych za pomocą niskozdawkowej tomografii komputerowej z połowy 2023 roku aż 87 proc. przypadków raka płuca w Polsce wykrywanych jest w późniejszych, nieoperacyjnych stadiach choroby.

Późniejsze wykrycie, a co z tym idzie rozpoczęcie leczenia w bardziej zaawansowanym stadium nowotworu, negatywnie wpływa na rokowania i dalsze losy pacjenta. Wraz z postępami choroby pacjent potrzebuje coraz większego wsparcia w codziennych czynnościach i zaangażowania rodziny lub pomocy społecznej. Utrata produktywności z powodu choroby lub zgonu chorych generuje w sumie 43 proc. kosztów nowotworów. Opieka nieformalna stanowi 14 proc. tych kosztów. To dodatkowy czynnik (poza przedłużeniem życia) sprawiający, że leczenie choroby na jak najwcześniejszym etapie jest bardziej efektywne kosztowo niż leczenie stadiów zaawansowanych czy terapie paliatywne. Co najważniejsze, pozwala ono pacjentom po zakończeniu terapii wrócić do aktywności zawodowej lub wręcz jej nie przerywać.

W Narodowej Strategii Onkologicznej duży nacisk położono na profilaktykę, edukację i badania przesiewowe. Można zatem mieć nadzieję, że w najbliższych latach nastąpi poprawa wskaźników wykrywalności chorób nowotworowych i większy odsetek przypadków będzie diagnozowany we wcześniejszych stadiach zaawansowania.

Wdrażanie Krajowej Sieci Onkologicznej, a zwłaszcza systemu współpracy ośrodków różnych poziomów referencyjności, powinno równocześnie przyczynić się do tego, że większa część pacjentów uzyska dostęp do najnowocześniejszego leczenia i będzie rozpoczynała leczenie na wcześniejszym etapie rozwoju choroby. To z kolei oznaczać powinno zwiększenie roli leczenia radykalnego oraz wprowadzanie nowych terapii okołoperacyjnych, które dodatkowo podnoszą jego skuteczność.

Do zwiększenia efektów leczenia onkologicznego w Polsce może się przyczynić również poprawa dostępu do badań diagnostycznych, w tym molekularnych, które pozwalają na dobranie personalizowanego leczenia, skutecznego dla danego pacjenta.

W kontekście niekorzystnych statystyk wykrywalności i leczenia nowotworów w Polsce należy zauważyć istotne działania podjęte przez Ministerstwo Zdrowia, które przyniosło wiele leków refundowanych w ramach programów terapeutycznych do wcześniejszych linii leczenia. Wskaźnik refundacji leków stosowanych we wczesnych stadiach choroby jest jednak nadal o 10 punktów procentowych niższy niż ogółu leków stosowanych w leczeniu onkologicznym. Utrzymywaniu się tej nierównowagi sprzyja fakt, że badania kliniczne nad nowymi lekami są prowadzone na dokładnie zdefiniowanych grupach pacjentów, najczęściej o wyższym stopniu zaawansowania choroby. Dlatego w tej kwestii nadal

potrzebne są działania, nakierowane na wdrażanie wczesnego leczenia nowotworów, zwłaszcza leczenia radykalnego i okołoperacyjnego.

1.2. Znaczenie leczenia okołoperacyjnego w praktyce klinicznej

Leczenie okołoperacyjne znalazło już swoje miejsce i stało się standardem leczenia części chorób onkologicznych. Nie podaje się go tylko wówczas, gdy stan chorego na to nie pozwala. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej, amerykańskiej National Comprehensive Cancer Network, a także Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej zawierają odpowiednie kroki postępowania w terapii np. raka piersi, czerniaka czy raka nerkwokomórkowego, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie wykrycia, jego typu oraz innych czynników.

Dzięki leczeniu okołoperacyjnemu możliwe są:

- wzrost szans na całkowite wyleczenie pacjenta,
- mniejsze ryzyko nawrotu choroby i poprawę wyników leczenia,
- dłuższy okres życia wolny od choroby nowotworowej,
- niższy odsetek chorych wymagających leczenia paliatywnego.

Przykładem strategii wczesnego wykrycia i wczesnej interwencji, która przynosi wymierne korzyści, jest leczenie czerniaka. Terapia adjuwantowa po operacji czerniaka – to ogólnosiłowy standard postępowania, jeżeli u pacjenta jest duże ryzyko nawrotu choroby. Stosuje się immunoterapię anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) oraz leczenie ukierunkowane molekularnie, czyli terapię inhibitorami kinaz BRAF i MEK. Pacjenci z III i IV stopniem zaawansowania choroby mają refundowane leczenie uzupełniające w ramach programu lekowego. W przypadku III stopnia zaawansowania wykazano, że zastosowana terapia o 44 proc. zmniejsza ryzyko nawrotu choroby w porównaniu z placebo, przy czym u 64 proc. wznowa nie wystąpiła w ciągu 3 lat obserwacji. Leczenie uzupełniające zmniejsza również ryzyko wystąpienia przerzutów o 20-25 proc. Stosowane jest także leczenie w jeszcze wcześniejszym stadium (niż aktualnie refundowane III), czyli w stopniu IIB-C. Toczą się badania dotyczące leczenia neo-adjuwantowego czerniaka z zastosowaniem immunoterapii, które – potencjalnie – wydłuża przeżycie pacjentów.

Dane kliniczne potwierdzają, że mniejsza objętość operowanego guza zwiększa szansę na wyleczenie lub uzyskanie dłuższego przeżycia. Przykładowo, w leczeniu raka płuca przy chirurgicznym usunięciu guzka o średnicy wynosi 1-9 milimetrów, 93 proc. chorych osiąga przeżycie 5-letnie, uznawane za wyleczenie. Natomiast gdy średnica guzka wynosi 10-19 milimetrów, odsetek przeżyć 5-letnich po zabiegu chirurgicznym

wynosi 82 proc., czyli jest już niższy o 11 punktów procentowych. Kolejne grupy, odnoszące się do coraz większych guzów, wykazują się coraz niższym przeżyciem 5-letnim. Szybkie wykrycie guza, kiedy jego rozmiary są jeszcze niewielkie, podobnie jak szansa na jego zmniejszenie dzięki leczeniu przedoperacyjnemu, mają zatem ogromne znaczenie dla rokowania i dalszych losów chorego na raka płuca.

Również w przypadku raka piersi leczenie okołoperacyjne zwiększa skuteczność interwencji chirurgicznej, a czasem także pozwala zastosować bardziej oszczędzający zabieg. Stosując leczenie adjuwantowe można także usunąć ogniska choroby, które mogły przetrwać zabieg i być początkiem wznowy lub przerzutów.

Przykładowo, u pacjentek cierpiących na raka piersi potrójnie ujemnego w II-III stopniu zaawansowania w leczeniu przedoperacyjnym stosuje się leki cytotoksyczne z grup antracyklin i taksanów (w niektórych przypadkach razem z karboplatyną). Uzupełniająco, po operacji, w przypadku dużego ryzyka rozsiewu stosuje się doustną chemioterapię kapecytabiną (jest wskazana u chorych z chorobą resztkową, nie zalecana u chorych z czynnikami ryzyka). Dzięki temu maleje ryzyko nawrotu oraz wydłuża się czas przeżycia pacjentek. Również w I stopniu zaawansowania choroby stosuje się leczenie cytotoksyczne (taksany i/lub antracykliny). Czasami zachodzi również konieczność zastosowania radioterapii. Korzystnym rozwiązaniem jest dołączenie immunoterapii (pembrolizumab) przed i po zabiegu (refundowane od lipca 2023). Badania kliniczne wykazały, że takie postępowanie zmniejsza liczbę nawrotów choroby.

Leczenie wczesnego raka piersi w stadium przedinwazyjnym gwarantuje 90 proc. szans na przeżycie pięciu lat od zakończenia leczenia, co jest równoznaczne z całkowitym powrotem do zdrowia. Większość pacjentek ma szansę wygrać z chorobą, ponieważ jest ona przeważnie hormonozależna (luminalna).

W przypadku potrójnie ujemnego raka piersi szybko dochodzi do progresji i przerzutów, ale zdiagnozowanie choroby na wczesnym etapie daje możliwość wyleczenia w 90 proc. przypadków. Natomiast u chorych z rakiem piersi HER2-dodatnim, w którym również następuje szybka progresja, ryzyko nawrotu choroby – nawet w okresie dziesięciu lat – wynosi 25 proc.

Okołoperacyjne leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) obejmuje standardowo chemioterapię podawaną przed i po operacji. W leczeniu neoadjuwantowym rekomenduje się stosowanie immunoterapii (pembrolizumab,

niwolumab) w skojarzeniu z chemioterapią. W kolejnych liniach leczenia dostępne jest leczenie immunoterapią lub terapiami ukierunkowanymi molekularnie, w zależności od mutacji występujących w genach. Zastosowanie immunoterapii przed i po operacji wydłuża przeżycia całkowite pacjentów. U pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym, z obecnością aktywujących mutacji w genie EGFR, terapię po zabiegu uzupełnia się inhibitorem tyrozynowej kinazy EGFR (anty-EGFR, ozymertnib). Dzięki niej ryzyko zgonu znacząco spada.

Mechanizm działania immunoterapii odnosi się do tego, że wskutek postępującej choroby onkologicznej limfocyty nie reagują prawidłowo w obliczu zagrożenia, pozwalając na namnażanie się komórek nowotworowych. Immunoterapia stymuluje wstrzymaną przez procesy nowotworowe działalność limfocytów – są one pobudzane do atakowania komórek rakowych aż do chwili remisji procesu nowotworowego. W wielu typach nowotworu pozwala to osiągnąć dłuższe remisje oraz zwiększyć odsetek pacjentów, którzy powracają trwale do zdrowia.

Analiza wyników badań klinicznych wskazuje, że leczenie okołoperacyjne pozwala znacząco ograniczyć ryzyko nawrotów choroby, a zatem zwiększa szansę chorego na wyleczenie.

Wysokie ryzyko nawrotów dotyczy bowiem również tych typów nowotworu, w których są już możliwości podjęcia wcześniejszego leczenia, przykładowo:

- w potrójnie ujemnym raku piersi występuje 3-krotnie wyższe ryzyko nawrotu w porównaniu z innymi podtypami raka piersi w przeciągu pierwszych 3 lat po operacji, (1)
 - co najmniej 40 proc. chorych z rakiem nerki po nefrektomii doświadczy nawrotu w chorobie zlokalizowanej. (2)
- Wczesne zastosowanie immunoterapii pozwala najskuteczniej zmobilizować układ odpornościowy i zwiększyć szanse na całkowite wyleczenie. (3) Przykładowo, zastosowanie leczenia okołoperacyjnego w przypadku wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi pozwala na uzyskanie średnio dodatkowych 3,37 lat życia – dzięki połączeniu immunoterapii (pembrolizumab) z chemioterapią. (4)

1.3. Jakość życia i świadomość pacjentów poddanych leczeniu okołoperacyjnemu

Leczenie okołoperacyjne i uzupełniające przynosi pacjentom korzyści zarówno wymierne – mierzone efektami klinicznymi, jak też pośrednie – dotyczące m.in. szybszego powrotu do aktywności społecznej. Dzięki dłuższym okresom remisji i niższemu ryzyku nawrotu choroby poprawia się jakość życia

i stan psychiczny pacjentów. Mają większe szanse na powrót do pracy, wykonywania codziennych czynności, a zatem także lepszą motywację.

Biorąc pod uwagę zróżnicowanie poziomu wiedzy i świadomości pacjentów, wdrażaniu nowoczesnego leczenia powinno towarzyszyć przekazywanie choremu potrzebnych informacji, w tym wyjaśnienie zasad i celów terapii oraz ewentualnych skutków ubocznych. Pewna grupa pacjentów samodzielnie poszerza swoją wiedzę i z własnej inicjatywy dopytuje lekarza o najnowsze terapie. Dzięki temu odgrywają aktywną rolę w monitorowaniu procesu leczenia, tak aby nie stracić szansy na nowoczesne leczenie.

Istnieje również znacząca grupa chorych, głównie leczonych w mniejszych ośrodkach, którzy często nie mają świadomości, że istnieją nowe opcje terapeutyczne, inne niż standardowa chemioterapia. Wielu pacjentów nie wyobraża sobie, że leczenie onkologiczne może się odbyć bez chemioterapii. Z tego powodu mogą nawet odwlekać decyzję o rozpoczęciu terapii. W opinii społecznej bardzo mocno jest bowiem utrwalony obraz leczenia onkologicznego, które musi być agresywne, wyniszczające organizm i prowadzące do takich objawów, jak np. wypadanie włosów.

Sama diagnoza wywiera bardzo negatywny wpływ na stan psychiczny i postawę pacjenta. Przykładowo, pacjentki chorujące na potrójnie ujemnego raka piersi mają zasadniczo obniżoną jakość życia. Ten agresywny nowotwór dotyka w większości osoby młode, w wieku poniżej 50-60 lat, które przed diagnozą były sprawne, aktywne zawodowo

i społecznie. Świadomość faktu, że w przypadku potrójnie ujemnego raka piersi występuje 3-krotnie wyższe ryzyko nawrotu w porównaniu z innymi podtypami raka piersi w przebiegu pierwszych 3 lat po operacji (12), ma ogromny wpływ na samopoczucie i funkcjonowanie pacjenta. (13,14) Podobnych problemów doświadczają inni chorzy, chociażby z rakiem nerki, który jest źle rokującym nowotworem – minimum 40 proc. chorych po nefrektomii doświadcza nawrotu.

Leczenie chorych na nowotwory za pomocą immunoterapii lub terapii ukierunkowanych molekularnie stwarza w wielu przypadkach szansę na wyleczenie lub przedłużenie życia pacjentów. Ta świadomość w istotny sposób wpływa na ich stan psychiczny.

Oprócz istotnych korzyści klinicznych, pacjenci zyskują również znaczną poprawę jakości życia, ponieważ immunoterapia ma mniej skutków ubocznych. Dzięki temu pacjenci w trakcie leczenia mogą nadal uczestniczyć w wielu aktywnościach życiowych, z których wykluczyłaby ich chemioterapia. Dla pacjentów szczególnie istotne jest to, że w trakcie immunoterapii mogą zachować samodzielność w codziennych domowych czynnościach. Ich funkcjonowanie w trakcie terapii jest mniej obciążające dla otoczenia, przede wszystkim dzięki temu, że nie wymagają hospitalizacji.

Rozdział 2.

Ekonomiczne aspekty leczenia okołoperacyjnego

dr hab. Maciej Niewada

HealthQuest

2.1. Korzyści

Kliniczne korzyści z leczenia okołoperacyjnego w dość oczywisty sposób przekładają się na wymierne oszczędności ekonomiczne wynikające z uniknięcia nawrotów choroby i tym samym zwiększenia odsetka wyleczonych pacjentów. W przypadku nawrotu choroby, niestety stopień jej zaawansowania może uniemożliwić uzyskanie całkowitego sukcesu terapeutycznego i wiązać się z niekorzystnym rokowaniem. Pacjenci, u których dochodzi do nawrotu choroby wymagają zaawansowanych metod diagnostycznych i terapeutycznych, częstych hospitalizacji, a w końcowej fazie także opieki terminalnej. Dla przykładu, koszty leczenia potrójnie ujemnego raka piersi w stadium IV są kilkukrotnie większe niż skumulowane koszty leczenia choroby w stadiach mniej zaawansowanych bez przerzutów (I-III) (1). Z tej przyczyny skumulowane koszty nawrotów i progresji choroby są znaczne i dlatego ich uniknięcie jest atrakcyjne także z ekonomicznej perspektywy ze względu na znaczną redukcję kosztów.

Terapie adjuwantowe mogą nie tylko przynieść korzyści pacjentom onkologicznym, umożliwiając części z nich całkowite wyleczenie, ale także istotnie zmniejszyć obciążenie systemu ochrony zdrowia dzięki zmniejszeniu liczby chorych z zaawansowaną chorobą, do której doszło mimo leczenia chirurgicznego. Podobnie leczenie neoadjuwantowe, które, poprzedzając zabieg chirurgiczny, umożliwia jego przeprowadzenie lub znacznie ogranicza jego rozległość, a tym samym ma wpływ zarówno na wczesne powikłania, jak i odległe rokowanie. Oszczędności w opiece onkologicznej mogą zostać wykorzystane dla innych pacjentów, a ponadto mogą skutkować poprawą efektywności wykorzystania ograniczonych dostępnych zasobów. Właściwe strategie leczenia przed i pooperacyjnego mogą optymalizować efekty i koszty leczenia.

Na przykład, spośród pięciu strategii leczenia neoadjuwantowo-adjuwantowego pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi zidentyfikowano jedną, która była związana zarówno z lepszymi wynikami, jak i oszczędnościami. Naukowcy wykazali, że strategia neoadjuwantowa obejmująca paklitaksel, trastuzumab i pertuzumab, a następnie albo pooperacyjnie trastuzumab u pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną, albo antracyklina-cyklofosfamid w dużej dawce z trastuzumabem emtanzyną (T-DM1) u pacjentów z chorobą resztkową była związana z największą liczbą dodatkowych lata życia skorygowanych o jakość i najniższym kosztem w porównaniu z innymi strategiami u kobiet z HER2-dodatnim rakiem piersi.(2) Leczenie niejednokrotnie stanowi zatem nie tylko stosowanie pojedynczego leku, ale wręcz całych strategii opartych o różne leki, ale także nefarmakologiczne sposoby leczenia.

Ekonomicznie istotny aspekt związany z leczeniem okołoperacyjnym dotyczy długości trwania terapii. Z reguły leczenie takie jest ograniczone w czasie i ustalone z góry określoną liczbą cykli – czasu terapii.

Protokoły określonego dawkowania leku były oceniane w badaniach klinicznych i tylko takie są zalecane. Jest to odmienność od leczenia zaawansowanych postaci choroby, które trwa z reguły do progresji. Oznacza to zróżnicowanie czasu u poszczególnych chorych, z niemałym odsetkiem tych, którzy leczeni są wiele miesięcy, a nawet lat (zwłaszcza w przypadku immunoterapii, dla których charakterystyczne jest utrzymywanie się długotrwałego efektu u części

pacjentów). W tym kontekście stabilność nakładów związanych z leczeniem okołoperacyjnym jest znacznie większa i umożliwia bardziej przewidywalne planowanie wydatków na opiekę medyczną.

Nie bez znaczenia są również koszty pośrednie i oszczędności wynikające z ich uniknięcia. Dotyczy to chorych w wieku produkcyjnym, którzy dzięki zastosowaniu leczenia okołoperacyjnego zostają wyleczeni i mogą wrócić do aktywności zawodowej. Tym samym nie generują oni straty związanej ze zmniejszeniem produktywności. Co prawda, większość chorób nowotworowych dotyczy pacjentów w zaawansowanym wieku, to jednak u chorych młodszych może wiązać się z długotrwałą lub wręcz trwałą niezdolnością do pracy. Niektóre typy nowotworów specyficznie dotyczą młodszych chorych, jak dzieje się na przykład w raku piersi. Koszty pośrednie wynikające z przedwczesnej śmiertelności związanej z wystąpieniem tej choroby mogą opiewać nawet na 1/4 całkowitych kosztów.

Koszty pośrednie wynikają zwłaszcza z długotrwałej absencji, która znacznie częściej jest udziałem pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Według danych ZUS zwolnienia lekarskie z powodu choroby nowotworowej charakteryzują się znacznie dłuższym czasem trwania niezdolności do pracy niż w przypadku innych schorzeń. W 2019 roku przeciętne zwolnienie z tego powodu trwało 18,66 dnia, czyli znacznie dłużej niż średnia wynosząca 11,44 dnia.

Niestety chorzy, którzy z powodu choroby nowotworowej umrą przedwcześnie, generują trwałą absencję i tym samym znaczną wymierną stratę dla społeczeństwa i gospodarki. Na marginesie warto wspomnieć, że będzie ona wysoka jedynie w kalkulacji kosztów pośrednich metodą kapitału ludzkiego (w metodzie kosztów frykcyjnych absencje dłuższe skutkują koniecznością uzupełnienia braków kadrowych, co powoduje przywrócenie produktywności i nie generuje straty długotrwałej; innymi słowy koszty ponoszone są tylko w okresie przejściowym, tzw. frykcyjnym, kiedy nieobecność w pracy bezpośrednio zmniejsza produktywność).

Dla uzupełnienia pełnego obrazu następstw ekonomicznych związanych z nawrotem choroby i jej nieuleczalnym stadium, nie można pominąć opieki nieformalnej zapewnianej przez rodzinę lub opiekunów, którą także należy interpretować jako zużycie zasobów, oraz związanych z nią kosztów utraconego czasu (nie są one pomijalnie małe; w przeglądzie badań ekonomicznych oszacowano je średnio między 3 a 5 tys. dolarów miesięcznie w przeliczeniu na jednego (!)

opiekuna i, niestety, w sposób spodziewany rosną wraz z zaawansowaniem choroby).(3)

2.2. Ograniczenia leczenia okołoperacyjnego

Dość oczywistych korzyści leczenia okołoperacyjnego nie należy rozpatrywać z pominięciem potencjalnych ograniczeń i dodatkowych wydatków. Powszechny dostęp do tych leków może być poważnym wyzwaniem systemowym z uwagi na kilka aspektów. Po pierwsze, wysokie koszty nabycia nowych, objętych wyłącznością rynkową leków. Należy pamiętać, że ich cena jest zdeterminowana innymi wskazaniami i wpływa na cenę wielu leków dopuszczonych do leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego. Z reguły rozwój leków onkologicznych postępuje od zaawansowanych do początkowych stadiów choroby i z tej przyczyny leczenie okołoperacyjne jest często dość późno badanym obszarem terapeutycznego zastosowania klinicznego leku.

Po drugie, leczenie okołoperacyjne prowadzone w ramach terapii z intencją wyleczenia jest oferowane względnie wielu pacjentom, z których jedynie część odniesie korzyści zdrowotne. Docelowa populacja jest więc dość często większa niż w zaawansowanych stadiach choroby i będzie się zwiększała w ramach poprawy opieki onkologicznej i wykrywania nowotworów w początkowych stadiach. Z drugiej strony ta grupa chorych jest liczna i generuje znaczne bezwzględne obciążenie chorobą, jak dzieje się to na przykład w potrójnie ujemnym raku piersi (utracone lata życia w liczbach bezwzględnych blisko pięciokrotnie przewyższają zaawansowane postaci choroby (4)). W tym miejscu należy podkreślić, że leczenie całej, kwalifikującej się do terapii, populacji chorych poddanych leczeniu zabiegowemu, z której tylko część odniesie korzyści, skutkuje nie tylko wzrostem kosztów, rozumianych jako całkowite wydatki na zakup leku, ale także ryzykiem działań niepożądanych. Narażeni na nie będą wszyscy leczeni chorzy i z tej przyczyny należy także ich koszty uwzględnić w całkowitym rachunku ekonomicznym.

Po trzecie, leczenie okołoperacyjne stosowane w ramach terapii z intencją wyleczenia charakteryzuje się dość powszechnym brakiem danych dotyczących wpływu na przeżycie w momencie dopuszczenia do obrotu. W badaniach klinicznych na tak wczesnym etapie choroby trudno o badania zaprojektowane pod kątem wykazania wpływu na przeżycie, dla których zasadnicze jest prowadzenie często dość długotrwałych obserwacji. Ta sytuacja jest dużym wyzwaniem dla decydentów i płatników, którzy muszą podejmować decyzje w oparciu o punkty zastępcze, najczęściej w oparciu o nawrót choroby. Jego poprawne, jednoznaczne i powszechnie akceptowane zdefiniowanie jest nierzadko wyzwaniem. Niestety sytuację w szczególnych przypadkach może komplikować brak wyraźnej korelacji między długością czasu wolnego od choroby, czyli czasu do wystąpienia nawrotu, a całkowitym

przeżyciem. Wtedy korzyści sprowadzają się do poprawy samej jakości życia i wymagają precyzyjnej oceny. W idealnych warunkach pożądane byłoby identyfikowanie chorych o różnym – niskim lub wysokim – ryzyku nawrotu i oferowanie terapii okołoperacyjnych szczególnie tym, którzy mając względnie wysokie ryzyko, w większym stopniu mogą skorzystać z korzyści takiej terapii.

Z pewnością średnie koszty leczenia adjuwantowego w przeliczeniu na zdarzenie, to jest uniknięty nawrót choroby nowotworowej dzięki terapii adjuwantowej, stanowią informację dość pobieżną i ograniczoną.⁽⁵⁾ Mając na uwadze możliwości diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku nawrotu, odmienności co do rokowania i całkowitych kosztów leczenia, oparcie rozważań ekonomicznych jedynie na odsetku unikniętych nawrotów choroby wydaje się być pobieżne, a nawet potencjalnie na tyle niedokładne, że może dawać błędne przekonanie co do zasadności ekonomicznej terapii.

Koszty leczenia adjuwantowego należy zbilansować z oszczędnościami wynikającymi z większej liczby wyleczonych pacjentów. W związku z tym uzasadniona jest systematyczna ocena skutków ekonomicznych, które obejmują zaoszczędzone świadczenia zdrowotne wynikające z większego odsetka chorych wyleczonych, poprawy przeżywalności i jakości życia, a także zmniejszenie kosztów pośrednich.

Należy przyznać, że wielkość efektu związanego z leczeniem adjuwantowym lub neoadjuwantowym jest różna w przypadku poszczególnych leków i chorób nowotworowych. Tym samym, średnio w niektórych przypadkach wystarczy leczyć kilku chorych, a w innych sytuacjach potrzeba nawet kilkuset chorych, aby uzyskać dodatkowy efekt, w tym przypadku zapobiegnięcie nawrotowi choroby u jednego chorego. Dla przykładu, w większości analiz ekonomicznych dotyczących leczenia onkologicznego zaawansowanych postaci choroby, średnia korzyść kliniczna wyrażona w dodatkowych latach życia (ang. QALY – rok życia skorygowany o jakość; uniwersalna i popularna, w Polsce prawnie usankcjonowana i wykorzystywana w rekomendowaniu i podejmowaniu decyzji refundacyjnych miara efektu terapeutycznego) wynosi 0,38 QALY.⁽⁶⁾ Przy czym istnieją terapie refundowane skutkujące przyrostem QALY na drugim lub nawet trzecim miejscu po przecinku, co obrazuje ich umiarkowaną skuteczność kliniczną. Ten sam parametr związany z leczeniem okołoperacyjnym z wykorzystaniem pembrolizumabu potrójnie ujemnego raka piersi jest praktycznie o rząd wielkości wyższy i wynosi 2,9 QALY⁽⁷⁾. Oczywiście to wybrany przykład i nie należy go uogólniać. Niektóre terapie okazały się być w ogóle nieskuteczne w leczeniu okołoperacyjnym, mimo że doskonale działały w zaawansowanej chorobie. Trzeba jednak pamiętać, że zwiększenie szansy wyleczenia może średnio odpowiadać w przeliczeniu na jednego chorego znacznie większej liczbie QALY niż w przypadku choroby zaawansowanej, oraz niewielkiej poprawie przeżycia, czyli czasu do przedwczesnego zgonu spowodowanego chorobą.

Rozdział 3.

Wyzwania związane z leczeniem pacjentów we wczesnym stadium choroby nowotworowej

Krzysztof Jakubiak, Katarzyna Dudek

Modern Healthcare Institute

W większości nowotworów, w których stosowana jest farmakoterapia okołooperacyjna, wykazano, że wydłuża ona czas do ewentualnej wznowy choroby. Istnieją również dowody na to, że podjęte leczenie przedłuża życie pacjentów.

Stosowanie leczenia okołooperacyjnego wymaga jednak zmiany przyzwyczajenia chirurgów, wynikające z wieloletniej praktyki i ogólnej zasady, aby leczenie radykalne podejmować jak najszybciej, ponieważ poprawia to rokowania. Dlatego do rozwoju tych nowych opcji leczenia niezbędne jest upowszechnienie wśród chirurgów i torakochirurgów wiedzy na temat dostępnych terapii oraz korzyści, które dzięki nim są możliwe do osiągnięcia. Specjaliści z dyscyplin zabiegowych, włączeni w cały proces terapeutyczny, powinni przed rozpoczęciem terapii omówić z każdym pacjentem również opcje leczenia okołooperacyjnego.

Eksperci kliniczni oceniają, że z wyjątkiem specjalistycznych ośrodków wiedza o dostępności i świadomość korzyści z leczenia okołooperacyjnego wśród chirurgów onkologicznych jest dość niska.

Dzieje się tak mimo, iż właśnie jedna z form tego leczenia – neoadjuwantowe – może ułatwić pracę chirurga. W wielu przypadkach operowany guz staje się dzięki niej możliwy do całkowitego usunięcia. Podanie leków może wprawdzie wydłużyć czas oczekiwania na zabieg, ale zwiększa szanse na osiągnięcie dobrych wyników. Dlatego decyzja powinna być dobrze przemyślana i podjęta na podstawie oceny wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów i samego pacjenta.

Dane NFZ wskazują, że co trzeci pacjent onkologiczny nie ma przeprowadzonego konsylium wielospecjalistycznego, na którym specjaliści z poszczególnych dziedzin medycyny omawiają jego przypadek i decydują o wyborze ścieżki leczenia. Tymczasem to właśnie konsylium powinno być miejscem, w którym rozważane jest podjęcie leczenia okołooperacyjnego. Zwłaszcza że jego wdrożenie wymaga analizy typu nowotworu, odpowiednich zmian molekularnych, stopnia zaawansowania, oceny skutków zabiegu radykalnego i innych, które powinni wspólnie poddać analizie specjaliści z różnych dziedzin.

Nadzieje na upowszechnienie leczenia okołooperacyjnego można wiązać z wprowadzaniem Krajowej Sieci Onkologicznej oraz tworzeniem wyspecjalizowanych centrów leczenia narządowego.

Dane zebrane w trakcie pilotażu KSO wskazują, że pomiędzy ośrodkami występują znaczące różnice w zakresie stosowanych metod, zgodności z zaleceniami i dostępu pacjentów do nowoczesnej farmakoterapii. Monitorowanie praktyki klinicznej we wszystkich ośrodkach leczenia nowotworów pod kątem zgodności z zaleceniami powinno spowodować upowszechnienie form leczenia okołooperacyjnego we wszystkich typach nowotworów, w których zalecenia na to wskazują.

Rodzaj farmakoterapii stosowanej w okresie okołooperacyjnym dobiera się pod kątem konkretnego nowotworu. Stosowane są leki z następujących grup:

- chemioterapeutyki,
- immunoterapia, np. w raku piersi, raku płuca, czerniaku,
- leczenie ukierunkowane molekularnie np. w czerniaku, raku płuca.

3.1. Czerniak

Czerniak należy do grona wysoce złośliwych nowotworów o dużej nawrotowości. Co roku w Polsce rozpoznaje się ok. 4000 nowych przypadków. Wyzwaniem w leczeniu czerniaka w Polsce pozostaje to, że wielu pacjentów jest niewystarczająco zdiagnozowanych – nie ma wykonanych badań molekularnych w odpowiednim czasie, na etapie leczenia chirurgicznego. Co istotne, uzupełniające leczenie systemowe chorych po wycięciu przerzutów czerniaka musi się rozpocząć w ciągu 16 tygodni od operacji. Dlatego

współpraca między ośrodkami i lepsza koordynacja ścieżki pacjenta jest w tym przypadku konieczna, aby poprawić wyniki leczenia.

W terapii czerniaka ważne jest dobrze dobrane, zindywidualizowane leczenie sekwencyjne oparte na terapiach ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii. Zalecenia ESMO wskazują, że w pierwszej linii leczenia przerzutowego czerniaka powinno stosować się immunoterapię niezależnie od występujących mutacji, a leczenie inhibitorami MEK i BRAF – w przypadku niepowodzenia dotychczasowej terapii. Korzystne efekty w leczeniu uzupełniającym przynosi immunoterapia i leczenie ukierunkowane, stosowane przez rok po operacji.

Obecnie stosuje się terapię uzupełniającą pembrolizumabu i niwolumabu, a także terapię skojarzoną z dabrafenibem i trametynibem (pacjenci z potwierdzoną mutacją BRAF V600). Takie leczenie jest też skuteczne w jeszcze wcześniejszym stadium, tzn. w stopniu IIB-C, z zastosowaniem pembrolizumabu, ale nie jest jeszcze objęte refundacją.

U pacjentów leczonych immunoterapią istnieje możliwość zastosowania tzw. wakacji terapeutycznych i powrotu do leczenia dopiero w przypadku progresji. Na znaczeniu zyskuje obecnie leczenie adjuwantowe (pooperacyjne), a niebawem zarejestrowane zostaną opcje terapeutyczne neo-adjuwantowe (przedoperacyjne), które poprawiają wyniki o kolejne 20 proc. (10)

3.2. Rak piersi

Wczesne wykrycie raka piersi bezpośrednio przekłada się na rokowania pacjentek. W przypadku małego guza są one zasadniczo lepsze niż w sytuacji, gdy u pacjenta występuje większy guz i przerzuty do sąsiadujących węzłów chłonnych lub do innych narządów. Dzięki programom skriningowym coraz więcej kobiet jest diagnozowanych we wczesnych stadiach (I-III) – to nawet ponad 90 proc. przypadków w USA, Szwecji czy Australii. Warunkiem uzyskania wczesnych rozpoznań jest wykorzystanie potencjału badań skriningowych.

W Polsce niestety nadal zgłaszalność i udział pacjentek w badaniach przesiewowych są niezadowalające.

Większość pacjentek z wczesnym rakiem piersi jest leczona za pomocą chirurgii. Jednak u ok. 20-30 proc. dochodzi do nawrotu choroby w ciągu kilku miesięcy lub lat. Nawrót choroby ma zwykle charakter przerzutowy (uogólniony). Dlatego w ostatnich latach na znaczeniu zyskało w raku piersi leczenie okołoperacyjne immunoterapią, w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Potrójnie ujemny rak piersi stanowi duże wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej:

- Dotyka w dużej mierze kobiet młodych w wieku produkcyjnym poniżej 50 r. ż.
- Negatywny wpływ na wszystkie aspekty jakości życia pacjenta (dystres psychiczny, sprawność fizyczna, bezpłodność, postrzeganie swojego ciała, absencja i/lub utrata pracy, problemy finansowe).
- Wczesna, kompleksowa i szybka diagnostyka, która pozwoliłaby wykrywać zdecydowanie więcej przypadków choroby we wczesnym stadium. Duże znaczenie odgrywa wciąż niewystarczający poziom czujności onkologicznej lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.
- Niski poziom świadomości pacjentów, a także lekarzy chirurgów, w zakresie istniejących nowych opcji terapeutycznych.
- Niska jakość konsyliów wielospecjalistycznych, a także – w wielu przypadkach – nie zwoływanie ich w celu oceny wyników badań oraz podjęcia decyzji o wyborze odpowiedniej ścieżki terapeutycznej.
- Niedostateczny poziom zaangażowania lekarzy różnych specjalności (w tym chirurgia, onkologia kliniczna, radiologia, genetyka kliniczna i in.) w prowadzenie pacjentek przez ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną.

Podanie immunoterapii (pembrolizumab) zarówno przed zabiegiem, jak i po nim zwiększa istotnie szansę na całkowite wyleczenie pacjentki. Ryzyko nawrotu choroby zmniejsza się po zastosowaniu inhibitorów PARP (olaparib, talazoparib) w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi

mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka.

Leczenie wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi prawie zawsze opiera się na postępowaniu chirurgicznym, które w stadium I i II dla uzyskania lepszych efektów klinicznych jest zwykle łączone z uzupełniającym leczeniem systemowym. Najlepsze efekty leczenia daje immunoterapia w połączeniu z chemioterapią, która wydłuża czas do progresji oraz długość życia (przed wprowadzeniem immunoterapii mediana czasu przeżycia wynosiła około roku). Zwiększa się także odsetek całkowitych wyleczeń.

Również jakość życia pacjentek jest lepsza, ponieważ toksyczność takiego wariantu leczenia jest łatwiejsza do kontrolowania, łatwiej też opanować skutki uboczne.

3.3. Rak płuca

Rak płuca nadal pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce zarówno u mężczyzn, jak u kobiet. Według Krajowego Rejestru Nowotworów, co roku diagnozuje się 22 tys. osób. Prognozy na 2025 rok przewidują wzrost zachorowalności do około 23,5 tys. Liczba zgonów związanych z tą chorobą jest zbliżona do liczby zachorowań. Bardzo niewielki odsetek pacjentów (ok. 13 proc.) diagnozuje się we wczesnym stadium choroby.

W ostatnich latach nastąpił przełom w leczeniu tego typu nowotworu dzięki pojawieniu się dwóch grup leków: immunoterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie. Terapie te znacząco wydłużają życie pacjenta i czas do progresji. Przed erą immunoterapii i leczenia celowanego mediana czasu przeżycia chorych wynosiła od 3 do 5 miesięcy, podczas gdy obecnie osiągamy wydłużenie przeżycia liczone nawet w latach. Kolejnym krokiem milowym było zastosowanie wspomnianych terapii na wcześniejszych stadiach zaawansowania i w leczeniu okołoperacyjnym. Jak potwierdzają wyniki badań klinicznych, przynosi to jeszcze lepsze efekty, łącznie z potwierdzonym dalszym wydłużeniem życia wolnego od progresji, a także szansą na całkowite wyleczenie.

Pomimo objęcia refundacją wielu innowacyjnych terapii (stosowanych do tej pory głównie w zaawansowanych stadiach), stosunkowo niewielu pacjentów (tylko ok. 20 proc.) korzysta z możliwości programu lekowego. Przyczyną jest m.in. zbyt mała liczba badań molekularnych.

Onkolodzy wskazują, że wielu pacjentów trafia do ośrodków onkologicznych bez wykonania pełnej diagnostyki. Muszą zatem przejść kolejne badania, co powoduje, że w wielu przypadkach na wdrożenie skutecznego leczenia jest już za późno – dochodzi bowiem do progresji nowotworu. Jest to szczególnie ważna kwestia w leczeniu uzupełniającym, pooperacyjnym, gdzie podanie leku jest możliwe tylko przez określony czas od zabiegu.

Systemowe wyzwania związane z leczeniem raka płuca:

- Przede wszystkim wykrywanie choroby w późniejszych stadiach, kiedy jest już za późno na podjęcie leczenia radykalnego.
- Brak czujności onkologicznej lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.
- Długa ścieżka diagnostyczna pacjenta, związana z ograniczonym zasięgiem badań skriningowych, niską jakością diagnostyki prowadzonej w mniejszych ośrodkach – a co za tym idzie powtarzaniem wykonywanych badań.
- Brak pełnego finansowania diagnostyki, a także utrudnienia dotyczące badań molekularnych, które wymagają hospitalizacji pacjenta.
- Brak koordynacji opieki prowadzonej przez lekarzy różnych specjalności, w tym pulmonologów, torakochirurgów, onkologów klinicznych.
- Opóźniający się od wielu lat proces utworzenia wyspecjalizowanych ośrodków diagnostyki i leczenia (tzw. Lung Cancer Units).

3.4. Rak nerkowokomórkowy

Rak nerki stanowi blisko 2 proc. wszystkich rozpoznawanych na świecie nowotworów złośliwych. W Polsce diagnozuje go się u ok. 5000 osób rocznie, a liczba zachorowań wzrasta każdego roku o 2-3 proc. U dorosłych pacjentów najczęściej rozpoznawany jest rak nerkowokomórkowy nerki (RCC), który stanowi około 90 proc. wszystkich złośliwych nowotworów nerek.

RCC również diagnozuje się zwykle w późniejszym stadium rozwoju. U 30 proc. chorych w momencie rozpoznania stwierdzone są przerzuty odległe, a u kolejnych 50 proc. w ciągu 3 lat dochodzi do uogólnienia choroby.

Szansą na poprawę wyników leczenia jest lepsza profilaktyka i wykrywanie choroby na wcześniejszym etapie. Nadzieje budzi również wprowadzanie nowych opcji leczenia, także w leczeniu okołoperacyjnym. (11)

Leczenie raka nerki u ponad 85 proc. chorych polega na chirurgicznym usunięciu guza, zazwyczaj z oszczędzeniem niezmięzionego miększu narządu. Zakres operacji zależy od wielkości i umiejscowienia guza. Radioterapia i chemioterapia nie są rutynowo stosowane ani w leczeniu pooperacyjnym, ani w leczeniu paliatywnym. Od niedawna w terapii raka nerki stosuje się leczenie celowane i immunoterapię.

Immunoterapia jest stosowana po resekcji guza pierwotnego, jako leczenie uzupełniające, jeżeli występuje duże zagrożenie rozsiewu i wznowy w niedługim czasie po operacji. Badania wykazały również zmniejszenie ryzyka nawrotu lub śmierci pacjenta dzięki zastosowaniu w terapii adjuwantowej pembrolizumabu.

Wnioski i rekomendacje

Kwestie kliniczne

Tradycyjne standardy postępowania we wczesnych stadiach choroby nowotworowej były i w wielu przypadkach nadal są oparte na leczeniu chirurgicznym i chemioterapii (neo) adjuwantowej. Innowacyjne terapie, wprowadzane do leczenia, przez wiele lat były przede wszystkim dedykowane późniejszym, przerzutowym stadiom nowotworu, w których występowały największe niezaspokojone potrzeby medyczne. Tymczasem niezaspokojone potrzeby występują również we wczesnym stadium nowotworu. Leczenie farmakologiczne stosowane we wczesnych stadiach nowotworów przynosi dodatkowe korzyści dla chorych i systemu ochrony zdrowia. Podejmowanie leczenia okołooperacyjnego, z intencją wyleczenia pacjenta, stanowi przełom w tradycyjnym paradygmacie onkologii.

Nowoczesna immunoterapia stosowana w leczeniu paliatywnym, nakierowanym na stadium uogólnione, przyczyniła się do znacznego wydłużenia przeżycia w wielu typach choroby nowotworowej. Natomiast leczenie okołooperacyjne (wczesne) z zastosowaniem immunoterapii przynosi potencjalnie jeszcze więcej korzyści, do których można zaliczyć:

- zwiększenie szansy na całkowite wyleczenie,
- ograniczenie kosztów leczenia choroby zaawansowanej (mniej pacjentów rozwija chorobę zaawansowaną),
- mniej inwazyjne operacje chirurgiczne,
- ograniczenie terapii w czasie – zazwyczaj do maksimum roku – co zwiększa przewidywalność wydatków płatnika publicznego,
- znaczące zmniejszenie kosztów pośrednich, związanych z utratą produktywności czy zabezpieczeniem społecznym.

Celem leczenia adjuwantowego i okołooperacyjnego jest zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby, co bezpośrednio przekłada się na zwiększenie szansy na całkowite wyleczenie lub wydłużenie długości przeżycia pacjenta. Terapia neo-adjuwantowa, przedoperacyjna, prowadzi do zmniejszenia guza, a co za tym idzie ogranicza zakres operacji i poprawia szanse na jego całkowite usunięcie w zabiegu chirurgicznym. Prowadzi również do całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej.

Kwestie farmakoekonomiczne

W związku z niekorzystnymi trendami epidemiologicznymi i demograficznymi, które pogłębiła pandemia COVID-19, na całym świecie występuje rosnące zapotrzebowanie na poprawę wyników leczenia chorych na nowotwory. Intensywnie poszukuje się sposobów na skuteczniejsze leczenie oraz zwiększenie szans na całkowite wyleczenie pacjentów, zdiagnozowanych w możliwie wczesnych stadiach choroby.

Poprawa ogólnych wyników leczenia zwiększa szanse na powrót pacjentów do aktywności zawodowej, czyli zmniejsza koszty ekonomiczne i społeczne. Leczenie okołooperacyjne jest zatem opłacalne dla systemu ochrony zdrowia. Terapie wczesnych stadiów choroby są bardziej kosztowo-efektywne niż terapie paliatywne. Wynika to z faktu, że średni zysk QALY w analizach ekonomicznych terapii paliatywnych jest znacząco (nawet kilkakrotnie) niższy niż dla terapii okołooperacyjnych, wdrażanych na wcześniejszych etapach nowotworu. Dlatego leczenie tych chorych powinno być priorytetem dla publicznego systemu opieki zdrowotnej.

Systemy opieki zdrowotnej w wielu krajach nadal nie doceniają lub w ogóle nie dostrzegają dodatkowej wartości, jaką przynosi leczenie wczesnych stadiów nowotworów, zwłaszcza w perspektywie długoterminowej. W szacowaniu kosztowej efektywności terapii często nie są brane pod uwagę wszystkie koszty pośrednie. Tymczasem roczne koszty utraconej produktywności z tytułu np. raka piersi w Polsce wyniosły prawie 100 mln zł (19,1 mln EUR), według danych na 2019 rok. (5)

O niedocenianiu wartości, którą dostarczają leki stosowane we wczesnych stadiach nowotworu, świadczy również to, że wskaźnik ich refundacji w Europie jest o 10 punktów procentowych niższy niż refundacja wszystkich leków onkologicznych. Czas oczekiwania na refundację leków we

wczesnych stadiach jest bardzo długi. Średnio w Europie uzyskanie pozytywnej decyzji o refundacji dla tych wskazań zajmuje ponad 500 dni.

Kwestie systemowe

W Polsce dostęp do leków onkologicznych w ramach refundacji systematycznie się poprawia, zwłaszcza na przestrzeni ostatnich 5 lat. Nadal jednak jest niezadowolający w odniesieniu do terapii stosowanych we wczesnych stadiach nowotworów. Wprawdzie nowe leki onkologiczne wykazujące się większą wartością dodaną mają większą szansę na objęcie refundacją, ale czas oczekiwania na ich finansowanie jest równie długi, niezależnie od udowodnionej wartości klinicznej. Wskazuje to na brak wyznaczania priorytetów w tej dziedzinie przez instytucje publiczne. (7)

Wśród przyczyn takiego stanu leży m.in. brak elastycznych mechanizmów dostępu do leczenia okołoperacyjnego, który może powodować opóźnienia w otrzymaniu tych terapii przez pacjentów. Biorąc pod uwagę wskaźniki EFPIA WAIT, decyzje o refundacji leków przeciwnowotworowych zapadają w Polsce znacznie dłużej niż średnia w Europie (okres od rejestracji do refundacji trwa prawie 900 dni. (6) Równie ważnym problemem w Polsce jest praktyczny dostęp pacjentów do leków już po podjęciu decyzji o refundacji.

Istotnym problemem jest zbyt późne wykrywanie choroby nowotworowej. Prawdopodobna diagnoza nowotworu często zapada w momencie, kiedy pacjenta nie można już zakwalifikować do leczenia we wczesnym stadium. Sam proces diagnostyczny w wielu przypadkach jest niepotrzebnie wydłużony, co wynika ze zbyt małej liczby wykonywanych badań molekularnych, zwłoki w zleceniu badań immunohistochemicznych oraz zbyt długiego oczekiwania na wyniki opisane przez specjalistę. W wyniku tych opóźnień chorzy często tracą szansę na skuteczne leczenie, ponieważ nie są do niego kwalifikowani w odpowiednim momencie.

Problemem jest także niewystarczająca wiedza i zbyt niska świadomość lekarzy – chirurgów, onkologów – w zakresie badań genetycznych, nowoczesnych terapii onkologicznych i możliwości ich finansowania. Brakuje również koordynacji opieki nad pacjentem przez lekarzy różnych specjalności, podejścia wielodyscyplinarnego oraz współpracy pomiędzy poszczególnymi ośrodkami.

Rekomendacje:

Jak poprawić efekty leczenia chorych we wczesnym stadium nowotworu?

Zwiększyć odsetek chorych diagnozowanych i rozpoczynających leczenie na wczesnym etapie rozwoju choroby:

- poprawić zgłaszalność i udział wybranych populacji w badaniach przesiewowych oraz programach wczesnego wykrywania raka (wykorzystać potencjał POZ, medycyny pracy, rozwoju IKP),
- poprawić jakość diagnostyki onkologicznej dzięki standaryzacji,
- wprowadzić rozwiązania promujące kompleksową diagnostykę (np. rozliczanie pakietu badań) przed rozpoczęciem leczenia, obejmującej badania patomorfologiczne, immunohistochemiczne i molekularne,
- zweryfikować system rozliczeń badań molekularnych, umożliwić ich wykonywanie w warunkach ambulatoryjnych,
- skrócić czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego oraz adjuwantowego (pooperacyjnego) poprzez wprowadzenie standardów postępowania i ich monitorowanie w ramach Krajowej Sieci Onkologicznej.

Poprawić koordynację opieki nad pacjentem, zapewniającą dostęp do opcji leczenia okołoperacyjnego:

- zapewnić koordynację ścieżki pacjenta pomiędzy ośrodkami chirurgii onkologicznej i ośrodkami prowadzącymi farmakoterapię (dzięki KSO),
- zapewnić, że każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia będzie podlegał ocenie konsylium wielospecjalistycznego (np. dzięki systemowi rozliczeń, a także monitorowania w ramach KSO),
- przeprowadzić aktualizację wytycznych dotyczących leczenia okołoperacyjnego i stosowania w praktyce klinicznej standardów diagnostyczno-terapeutycznych (poprzez proces opracowywania wytycznych w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej, stworzonych na podstawie amerykańskich standardów NCCN, adaptowanych do polskich warunków).

Upowszechniać wiedzę nt. możliwości i korzyści z leczenia okołoperacyjnego

- zweryfikować i uzupełnić programy kształcenia podyplomowego chirurgów onkologicznych, onkologów klinicznych, torakochirurgów na temat programów lekowych oraz wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych,
- zapewnić dostęp pacjentów do rzetelnej informacji na temat aktualnych metod leczenia i ścieżki postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, dostępnych w refundacji (np. na tworzonym narodowym portalu onkologicznym) oraz możliwości udziału w badaniach klinicznych.

Analizować korzyści ekonomiczne wczesnego leczenia onkologicznego

- uwzględniać perspektywę farmakoeconomiczną w procesie podejmowania decyzji o refundacji innowacyjnych terapii okołoperacyjnych (zadanie dla Ministerstwa Zdrowia),
- udostępniać dane ośrodkom naukowym i analitycznym oraz organizacjom pacjentów (zadanie dla Narodowego Funduszu Zdrowia),
- regularnie oceniać ekonomiczne i kliniczne efekty wczesnego leczenia nowotworów (zadanie dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, towarzystw naukowych, Narodowego Instytutu Onkologii).

Przypisy i piśmiennictwo

Rozdziały 1, 3.

- Dent R. et al. *Clinical Cancer Research*, 2007; 1,3 (15)
- Gul A, Rini B. *Cancer*. 2019; 125:2935-2944
- Topalian SL et al. *Science* 2020; 367(6477):525-534
- Huang, M i in. (2022) Efektywność kosztowa neoadjuwantowej chemioterapii pembrolizumabem plus, a następnie adiuwantowej monoterapii pembrolizumabem w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi we wczesnym stadium wysokiego ryzyka w Stanach Zjednoczonych. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02365-1>
- Bencina G, Chami B, Hughes R, Weston G, Baxter C, Maciejczyk A, Popovic L, Karamousouli E, Salomonsson S. Breast cancer-related mortality in Central and Eastern Europe: years of life lost and productivity costs. *Journal of Medical Economics*, <https://www.tandfonline.com/loi/ijme20>
- https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator_update-july-2022_final.pdf
- Hofmarcher T, Szilagyi P, Gustafsson A, Rutkowski P, Baxter C, Karamousouli E. Access to novel cancer medicines in four countries in Central and Eastern Europe in relation to clinical benefit, *ESMO Open* August 2023; 8 (4)
- Improving the care of woman with triple negative breast cancer, *IHE Report 2023* <https://ihe.se/en/publications/ihe-report/>
- Yao H, He G, Yan S, et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? *Oncotarget*. 2017; 8(1):1913-1924
- Debata PTO „Jak leczymy czerniaka w 2023 r.” https://medicalpress.pl/zdrowie-wspolna-sprawa/zaawansowany-czerniak-powinien-by-leczony-w-specjalistycznych-orodkach-dysponujcych-penym-potencjaem-diagnostyczno-terapeutycznym_wXR0xwER7N/
- <https://www.zwrotnikraka.pl/jak-poprawic-wyniki-leczenia-raka-nerki/>
- Dent R. et al. *Clinical Cancer Research*, 2007; 1, 3 (15)
- Blinder V, Eberle C, Patil S, Gany FM, Bradley CJ. Woman with Breast Cancer Who Work For Accomodating Employers More Likely to Rerein Jobs After Treatment, *Healf AFF*, 2017
- Wang L, Hong BY, Kennedy SA, Chang Y, Hong CJ, Cregie S. Predictions of Unemployment After Breast Cancer Surgery: A systematic review and meta-analysis of Observational Studies, *J. Clin. Oncol.*, 2018
- Gul A, Rini B. *Cancer*. 2019; 125:2935-2944
- Bencina G, Chami B, Hughes R, Weston G, Baxter C, Maciejczyk A, Popovic L, Karamousouli E, Salomonsson S. Breast cancer-related mortality in Central and Eastern Europe: years of life lost and productivity costs. *Journal of Medical Economics*, <https://www.tandfonline.com/loi/ijme20>
- Szawłowski A.W., Stojcev Z. (2012). Znaczenie leczenia wspomagającego u chorych na nowotwory złośliwe. *Medycyna po Dyplomie*, 21,37-40
- Tsimopoulou, I., Pasquali, S., Howard, R., Desai, A., Gourevitch, D., Tolosa, I., & Vohra, R. (2015). Psychological prehabilitation before cancer surgery: a systematic review. *Annals of surgical oncology*, 22(13), 4117-4123
- Rutkowski, P. (red.). (2023). Czerniak 3. Współczesne podejście. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie
- <https://www.onclive.com/conference-coverage/asco-2020/5year-followup-of-combiad-confirms-longterm-rfs-benefit-with-dabrafenib-and-trametinib>
- https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2202809?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- <https://www.eksperciozdrowiu.pl/obiecujace-leczenie-raka-her2-z-przerzutami/>
- [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04165-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04165-5/fulltext)
- Krawczyk, P. (2021). Nowotwory płuca i klatki piersiowej. Wybrane zagadnienia. W gabinecie lekarza specjalisty. Onkologia. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie
- <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>
- [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02574-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02574-0/fulltext)
- [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04165-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04165-5/fulltext)
- <http://www.amazonkifederacja.pl/potrojnie-ujemny-rak-piersi/>
- <https://www.zwrotnikraka.pl/wylecz-raka-piersi-her2-kampania/>
- <https://www.termedia.pl/mz/Od-listopada-nowe-terapię-dla-kobiet-z-potrojnie-ujemnym-rakiem-piersi,49189.html>
- Wiechno, P. (2022). Rak nerki. Współczesne spojrzenie. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie
- http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/Zalaczenia_PTOK_tom1_07_1_Zalaczenia_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_nerkowokomorkowym_20220527.pdf
- <https://immuno-onkologia.pl/immunoterapia-szansa-dla-chorych-na-raka-nerki/>
- <https://immuno-onkologia.pl/joanna-chorostowska-wynimko-postep-w-leczeniu-raka-pluca/>
- Maciejczyk, A., Więckowska, B. (2020). *Innowacyjna onkologia. Potrzeby. Możliwości. System*. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Polskie Towarzystwo Onkologiczne
- <https://www.zwrotnikraka.pl/czerniak-skory-program-lekowi/>
- <https://pto.med.pl/sites/default/files/page-2020/Straty%20ekonomiczne%20i%20koszty%20leczenia%20WEB-2.PDF>
- https://profibaza.pzh.gov.pl/sites/default/files/pliki/Archiwum/2_8/Szacowanie%20potrzeb%20zdrowotnych.pdf
- Nojszewska E. (red.). *Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce*. Warszawa: Instytut Innowacyjna Gospodarka, 2016

Rozdział 2.

1. Huang M, Haiderali A, Fox GE, et al. Economic and Humanistic Burden of Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. 2022; 40(5):519-558
2. Kunst N, Wang S, Hood A, et al. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant-Adjuvant Treatment Strategies for Women With ERBB2 (HER2)-Positive Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(11):e2027074
3. Coumoundouros C, Ould Brahim L, Lambert SD, McCusker J. The direct and indirect financial costs of informal cancer care: A scoping review. *Health Soc Care Community*. 2019; 27(5):e622-e636
4. Bencina G, Chami N, Hughes R, et al. TNBC-related mortality in Central and Eastern Europe: Years of life lost and productivity costs. *J Med Econ*. 2023; 26(1):254-261
5. Mousavi I, Olivier T, Prasad V. Cost per Event Averted in Cancer Trials in the Adjuvant Setting From 2018 to 2022. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(6):e2216058
6. Sandberg EA, Thorat T, Neumann PJ, Chambers J. QALY gains in cancer compared with chronic diseases. Abstract. *Value in Health*. 2016; 19(3):PA9-A10
7. Huang M, A Fasching P, Haiderali A, et al. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Single-Agent Pembrolizumab for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in the United States. *Adv Ther*. 2023; 40(3):1153-1170

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

Wszelkie prawa zastrzeżone

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

Niniejszy raport jest objęty
prawami autorskimi.

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

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

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

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

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

REGON: 368041956 NIP: 5223098085
KRS: 0000690383

Prezes zarządu: Krzysztof Jakubiak

mhi@mzdrowie.pl
www.mzdrowie.pl

