

KOSZTY NOWYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH W LECZENIU  
NAJCZĘŚCIEJ DIAGNOZOWANYCH NOWOTWORÓW

PROGNOZA 2019-2021



**IZWOZ** | INSTYTUT ZARZĄDZANIA  
W OCHRONIE ZDROWIA

RAPORT ZOSTAŁ PRZYGOTOWANY WE WSPÓŁPRACY Z:

POLSKIM TOWARZYSTWEM ONKOLOGICZNYM



POLSKIM TOWARZYSTWEM HEMATOLOGII I TRANSFUZJOLOGII

**PTHT**

KOSZTY NOWYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH  
W LECZENIU NAJCZĘŚCIEJ DIAGNOZOWANYCH  
NOWOTWORÓW

---

**PROGNOZA 2019-2021**

Warszawa, 2019 r.

© Copyright by Uczelnia Łazarskiego  
Warszawa 2019

DOI: 10.26399/978-83-64054-77-8

**Autorzy:**

Dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka

Lek. med. Rafał Żyśk

Dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran

Adw. Monika Duszyńska

**Zespół konsultantów klinicznych:**

Dr hab. n. med. Adam Maciejczyk

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski

Prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

Prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Hellmann

Dr hab. n. med. Dominik Dytfeld

Prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel

Dr n. med. Aleksandra Lacko

Dr n. med. Izabela Dębicka

Dr n. med. Krzysztof Tupikowski

**Recenzenci naukowi:**

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski,  
Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej

Prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda,  
Konsultant krajowy w dziedzinie hematologii

**Korekta edytorska:** Katarzyna Badora-Musiał, Agnieszka Dłutek

**Opracowanie graficzne:** Laboratorium Artystyczne ([www.laboratoriumartystyczne.pl](http://www.laboratoriumartystyczne.pl)), Izabela Cieślikowska

**Skład:** Izabela Cieślikowska

**Wydawca:** Uczelnia Łazarskiego

ul. Świeradowska 43, 02-662 Warszawa Polska

+ 48 /22/ 54-35-450, + 48 /22/ 54-35-410

[wydawnictwo@lazarski.edu.pl](mailto:wydawnictwo@lazarski.edu.pl)

[www.lazarski.pl](http://www.lazarski.pl)

Data ukończenia opracowania maj 2019 r. Opracowanie jest chronione prawem autorskim.

Opracowanie niniejsze dedykujemy pamięci prof. dr hab. n. med. Anny Dmoszyńskiej z podziękowaniami za jej ogromny wkład i zaangażowanie w prace analityczne.

**Projekt badawczy zrealizowany dzięki wsparciu:** Janssen Cilag Polska Sp. z o.o. i Roche Polska Sp. z o.o.

# SPIS TREŚCI

<b>1.</b>	<b>WSTĘP</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO ANALIZY</b>	<b>8</b>
	2.1. Obszar terapeutyczny poddany analizie	9
	2.2. Technologie lekowe przyjęte do analizy	10
	2.3. Metodyka estymacji kosztów terapii rocznej innowacyjnym lekiem przeciwnowotworowym	22
	2.4. Zestawienie realnych kosztów NFZ poniesionych w 2018 r. w wybranych wskazaniach onkologicznych i hematoonkologicznych	23
<b>3.</b>	<b>ESTYMACJA LICZEBNOŚCI POPULACJI CHORYCH KWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO LECZENIA ANALIZOWANYMI LEKAMI</b>	<b>28</b>
	3.1. Wskazania onkologiczne	29
	3.2. Wskazania hematoonkologiczne	31
<b>4.</b>	<b>PROGNOZA DODATKOWYCH NAKŁADÓW NA NOWE LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE W PERSPEKTYWIE 1 ROKU</b>	<b>33</b>
<b>5.</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY</b>	<b>35</b>
<b>6.</b>	<b>PODSUMOWANIE I WNIOSKI</b>	<b>37</b>
<b>7.</b>	<b>KOMENTARZE EKSPERTÓW KLINICZNYCH</b>	<b>39</b>
<b>8.</b>	<b>KOMENTARZE ORGANIZACJI PACJENTÓW</b>	<b>45</b>
<b>9.</b>	<b>RECENZJE</b>	<b>50</b>
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>53</b>
<b>11.</b>	<b>SPIS TABEL</b>	<b>57</b>



Zmiany demograficzne w populacji europejskiej spowodują w najbliższych latach poważny wzrost liczby nowych zachorowań na choroby nowotworowe. W Polsce, gdzie rocznie odnotowuje się około 163 tys. nowych przypadków, rosnące trendy zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów złośliwych stanowią następstwo zmian związanych z ekspozycją na czynniki rakotwórcze. Nowotwory złośliwe odpowiadają za około 100 tys. zgonów rocznie, a więc stanowią drugą przyczynę zgonów w Polsce (Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za 2015 r.).

Dynamiczny rozwój medycyny pozwala coraz lepiej rozumieć mechanizmy patofizjologiczne chorób, co prowadzi do większej indywidualizacji terapii i identyfikacji podgrup chorych kwalifikujących się do leczenia danym produktem leczniczym. Pożądany kierunek postępu biotechnologicznego wpisuje się jednocześnie w oczekiwania społeczne i rodzi presję społeczeństwa na rządy państw w związku z potrzebą zapewnienia szybkiego dostępu do nowoczesnego leczenia.

Podstawowymi metodami wykorzystywanymi w leczeniu chorób nowotworowych są chirurgia, radioterapia i farmakoterapia. Jednak największą liczbę badań naukowych oraz najbardziej dynamiczny rozwój nowych technologii obserwujemy w obszarze leków przeciwnowotworowych. Znaczący postęp, jaki dokonał się w tym zakresie w ostatniej dekadzie powoduje, że funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia bez zapewnienia chorym dostępności do nowoczesnych leków przeciwnowotworowych nie jest obecnie możliwe.

Obowiązek państwa zapewnienia społeczeństwu równego dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, niezależnie od sytuacji materialnej określono w art. 68 Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej. Nie jest to jednoznaczne z koniecznością zapewnienia każdej osobie prawa do nieograniczonego dostępu do wszelkich świadczeń zdrowotnych, ale nakłada na władze publiczne obowiązek stworzenia funkcjonalnego i sprawnego systemu ochrony zdrowia, którego oczywistym celem powinno być ciągłe podnoszenie poziomu zdrowotności społeczeństwa, co zakłada znajdowanie i finansowanie takich narzędzi, które pozwolą ten cel efektywnie realizować, w ramach dostępnych środków publicznych.

Celami, jakie powinny realizować władze publiczne, są zarówno wydłużenie życia w zdrowiu ludności Rzeczypospolitej Polskiej i poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, jak i ograniczanie społecznych nierówności w zdrowiu. Zostały one sformułowane *explicite* w ustawie o zdrowiu publicznym<sup>1</sup>. Ustawa ta zobowiązała Radę Ministrów do określenia, w drodze rozporządzenia, Narodowego Planu Zdrowia, w którym wskazane wyżej cele są określone jako cel strategiczny. Z kolei jako jedno z zadań z zakresu zdrowia publicznego została w tejże ustawie wskazana analiza adekwatności i efektywności udzielanych świadczeń opieki zdrowotnej w odniesieniu do rozpoznanych potrzeb zdrowotnych społeczeństwa. Taką potrzebą jest niewątpliwie skuteczne zwalczanie chorób nowotworowych, gdyż choroby cywilizacyjne, wraz z chorobami nowotworowymi, to najczęstsze przyczyny zgonów wśród Polaków<sup>2</sup>. Oczekiwany elementem realizacji polityki obecnego rządu jest zapewnienie odpowiedniej opieki medycznej, poprawiającej zdrowotność obywateli<sup>3</sup>. Niewątpliwie zapewnienie dostępu do nowoczesnych, skutecznych leków przeciwnowotworowych, w sytuacji, gdy choroby nowotworowe stanowią tak istotny problem zdrowotny dotyczący wielu obywateli Polski, wpisuje się w ten cel i przedstawione wyżej dążenia.

Zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu m.in. nowotworów złośliwych jest również jednym z priorytetów zdrowotnych, wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych<sup>4</sup>, wydanym w oparciu o art. 31a ust. 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych<sup>5</sup> (dalej „ustawa o świadczeniach”). Zakwalifikowanie danego problemu zdrowotnego jako priorytetu zdrowotnego jest jedną z podstawowych przesłanek zakwalifikowania danego świadczenia opieki zdrowotnej, w tym technologii lekowej, jako świadczenia gwarantowanego (art. 31a ust. 1 pkt 1 ustawy o świadczeniach), jeśli to świadczenie, przy uwzględnieniu tego priorytetu, ma wpływ (pozytywny) na poprawę zdrowia obywateli. Mając na uwadze wzrost zapadalności na nowotwory złośliwe i wysokie statystyki zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi w Polsce, dodatkowo przesłanka wymieniona w pkt 2 tego samego ustępu art. 31a ustawy o świadczeniach, tj. wpływ na poprawę zdrowia przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na aktualnej wiedzy medycznej, przemawia za ciągłym poszerzaniem dostępu do skutecznych i bezpiecznych leków przeciwnowotworowych.

Z kolei ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>6</sup> wśród kryteriów objęcia leku refundacją wymienia m.in. istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją oraz priorytety zdrowotne określone w przepisach wydanych na podstawie art. 31a ust. 2 ustawy o świadczeniach. Również i te kryteria dają podstawę do obejmowania refundacją produktów leczniczych we wskazaniach

związanych ze zwalczaniem chorób nowotworowych. Minister zdrowia, rozstrzygając wnioski o objęcie refundacją, powinien mieć na uwadze uzyskanie jak największych efektów zdrowotnych w ramach dostępnych środków publicznych (art. 12 ustawy o refundacji). Ten zapis także zobowiązuje do poszukiwania i obejmowania finansowaniem ze środków publicznych tych technologii lekowych, które dają szansę na skuteczne i bezpieczne leczenie schorzeń tak poważnych i dotykających tak wielu polskich obywateli, przy uwzględnieniu posiadanych środków.

Mając zatem na uwadze dostępność skutecznych, nowoczesnych technologii lekowych, dających szansę nie tylko na przeżycie, ale także na poprawę jakości życia, pozwalającą chorym funkcjonować – pomimo choroby – w społeczeństwie i w rodzinie, należy stwierdzić, że obowiązujące przepisy prawa zobowiązują władze publiczne do ciągłej poprawy warunków dostępności do takich technologii. Warto tu przypomnieć ważny i wielokrotnie cytowany wyrok Trybunału Konstytucyjnego z 7 stycznia 2014 r. (sygn. akt K 14/03), który, wypowiadając się w kontekście dostępności do świadczeń zdrowotnych podkreślił, że owa dostępność nie może mieć jedynie charakteru czysto formalnego, lecz powinna mieć charakter „rzeczywisty”, tylko wówczas bowiem stanowi faktyczną gwarancję praw konstytucyjnych<sup>7</sup>.

W obowiązującym w Polsce stanie prawnym, objęcie leku refundacją wymaga, zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, złożenia przez Podmiot Odpowiedzialny (producenta, importera leku), odpowiedniego wniosku, który określony jest w art. 24 ust. 1 pkt 1 ww. ustawy. W przypadku leku nieposiadającego żadnego odpowiednika (nowa substancja lub nowe wskazanie) wymagane jest zarówno złożenie wniosku, jak i dokonanie jego oceny przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). W kolejnym etapie całość dokumentacji przekazywana jest Komisji Ekonomicznej, która prowadzi z wnioskodawcą negocjacje w zakresie ustalenia urzędowej ceny zbytu, poziomu odpłatności oraz wskazań, w których lek ma być refundowany. Dopiero dysponując rekomendacją prezesa Agencji oraz stanowiskiem Komisji Ekonomicznej, uwzględniając kryteria ujęte w artykule 12 wymienionej ustawy, minister zdrowia podejmuje finalną decyzję względem danego leku we wnioskowanym wskazaniu. Wieloetapowość procesu refundacyjnego, referencyjność polskiego rynku farmaceutycznego dla wielu korporacji i płatników z innych krajów oraz ograniczony budżet płatnika powodują, że proces negocjacji często bywa zawieszany, co skutkować może znaczącym opóźnieniem w udostępnieniu chorym leku. Jak wynika z danych przedstawionych w Informacji o wynikach kontroli "Dostępność i efekty leczenia nowotworów" Najwyższej Izby Kontroli z 2018 r., średni czas od momentu rejestracji danego leku w Unii Europejskiej (a tym samym w Polsce) do momentu uzyskania statusu refundacyjnego wynosi 24-36 miesięcy, co oznacza nawet 3-letnie opóźnienie i okres 3 lat bez możliwości zastosowania efektywnych terapii. Jest to efektem decyzji podejmowanych przez wszystkie strony procesu, czyli zarówno administracji prowadzącej negocjacje, jak również podmiotów odpowiedzialnych, które zwlekają ze złożeniem wniosku refundacyjnego.

Opóźnienie to ma zupełnie inny wymiar z perspektywy pacjenta z chorobą onkologiczną, gdyż może w istotny sposób wpływać na rokowanie.

Optymalny dostęp do nowoczesnych leków przeciwnowotworowych stanowi istotne wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia w Polsce. Rozwiązanie tego problemu miał stanowić wprowadzony 23 lipca 2017 r. tzw. „ratunkowy dostęp do technologii lekowych”. Jednak zgodnie z art. 47f ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, mechanizm ten nie może być wykorzystany do finansowania leku, względem którego minister właściwy do spraw zdrowia wydał wcześniejszą decyzję odmowną. W świetle art. 47d ustawy minister właściwy do spraw zdrowia może wydać (na wniosek szpitala) zgodę na sfinansowanie leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania leku, który nie jest refundowany w danym wskazaniu, a zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania refundowane opcje terapeutyczne. Jednak nawet w przypadku technologii lekowych, dla których decyzja odmowna nie została nigdy wydana, problemem staje się określony w ustawie relatywnie niski limit kwartalnego kosztu leczenia (około 11 000 zł). W przypadku jego przekroczenia przepisy ustawowe obligują AOTMiT do poddania każdego leku szczegółowej ocenie ekonomicznej. W konsekwencji uzyskują one często negatywną opinię Agencji. Dodatkowy problem stanowi fakt, iż głównym płatnikiem za świadczenia onkologiczne w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia i dostęp do większości innowacyjnych terapii przeciwnowotworowych nie jest oferowany przez ubezpieczycieli komercyjnych. Problemy te zostały dostrzeżone również przez Najwyższą Izbę Kontroli, która w raporcie opublikowanym w 2018 r. zarekomendowała podję-

cie działań mających na celu m.in. usprawnienie procesu rejestracji nowoczesnych technologii i obejmowania ich finansowaniem ze środków publicznych, tak aby polscy pacjenci w większym stopniu mogli korzystać z najnowszych dostępnych w krajach europejskich terapii. Nie bez znaczenia jest także fakt, iż koszt leku zakwalifikowanego do finansowania przez ministra zdrowia musi być w pełni pokryty z budżetu szpitala, najczęściej w ramach ryczałtu ogólnego.

Pomimo systematycznie rosnących wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia na świadczenia realizowane w zakresie onkologii (w tym m.in. w rodzaju ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne, świadczenia z zakresu: chemioterapia, radioterapia, rehabilitacja lecznicza, profilaktyczne programy zdrowotne, zaopatrzenie w sprzęt ortopedyczny, środki pomocnicze i lecznicze środki techniczne), których wartość wyniosła w 2015 r. – 8,26 mld zł, w 2016 r. – 8,78 mld zł, w 2017 r. – 9,04 mld zł, potrzeby chorych nie są zaspokojone i wciąż rosną. Szacowana przez Ministerstwo Zdrowia wartość refundowanych leków w onkologicznych programach lekowych w 2018 r. wyniosła około 1,76 mld zł. Systematycznie rośnie również sama liczba pacjentów leczonych w ramach programów onkologicznych – od 9 590 osób w 2012 r. do 25 496 osób w 2017 r.

Wynika to zarówno z rozwoju metod diagnostycznych, wprowadzania na rynek zaawansowanych technologicznie metod leczenia, jak i rosnącej każdego roku liczby nowych zachorowań na nowotwory złośliwe. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 r. odnotowano o ponad 5 tys. więcej nowych zachorowań niż w roku 2014.

W tym samym roku (2016) zarejestrowano ponad 4 tys. zgonów więcej w stosunku do roku 2014. Dane te obrazują bardzo niepokojący trend epidemiologiczny. W obliczu takiego trendu oraz bardzo dynamicznego postępu we wprowadzaniu na rynek europejski nowych ukierunkowanych molekularnie leków przeciwnowotworowych, immunoterapii nowej generacji oraz produktów leczniczych terapii zaawansowanej, uzasadnione jest monitorowanie tego postępu (ang. horizon scanning) przez resort zdrowia w celu wczesnego zapoznania się z wartością dodaną nowych technologii, identyfikacji potrzeb chorych oraz przygotowania właściwych rezerw niezbędnych na sfinansowanie terapii przełomowych.

Oddajemy w Państwa ręce raport, którego celem jest prognoza sumarycznych kosztów, jakie publiczny system ochrony zdrowia będzie musiał ponieść w przypadku objęcia refundacją, niefinansowanych dotąd, innowacyjnych produktów leczniczych, zarejestrowanych obecnie (lub w trakcie rejestracji) do leczenia 6 najczęściej diagnozowanych chorób nowotworowych i 6 najczęściej diagnozowanych chorób hematologicznych do 2021 r. Prognoza oparta została o analizę doniesień naukowych opublikowanych w 2017 i 2018 r. oraz poddana weryfikacji ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii klinicznej i hematologii, skupionych w Polskim Towarzystwie Onkologicznym (PTO) i Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT). Autorzy raportu przeprowadzili szczegółową analizę wyników opublikowanych badań klinicznych i doniesień konferencyjnych dla nowych farmakoterapii w 12 wymienionych wskazaniach. Uzyskane oszacowania odzwierciedlają w przybliżeniu potrzeby finansowe, z jakimi będzie musiał zmierzyć się publiczny system ochrony zdrowia do 2021 r. w zakresie leczenia chorych na wybrane nowotwory, pragnąc zabezpieczyć sukcesywny dostęp do najbardziej efektywnych technologii lekowych.

Jest to pierwsza w Polsce tego typu analiza, która wnosi nowe spojrzenie na cele i narzędzia niezbędne do efektywnego realizowania polityki zdrowotnej w obszarze onkologii. Jej znaczenie może być szczególnie istotne dzisiaj, gdy powstaje pierwsza w Polsce, umocowana ustawą Narodowa strategia onkologiczna. Eksperti Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelnia Łazarskiego oraz PTO i PTHiT przedkładają to opracowanie szeroko rozumianej opinii publicznej z nadzieją, że stanie się przesłanką do dyskusji nt. potrzeby długoterminowego systemowego monitorowania postępu w obszarze technologii medycznych i uwzględniania go w planowaniu finansowym w obszarze onkologii i hematologii.

**Dr Małgorzata Gałązka-Sobotka**  
**Dyrektor Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia**  
**Uczelnia Łazarskiego**

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

**Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak**  
**Prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów**





## 2.1. OBSZAR TERAPEUTYCZNY PODDANY ANALIZIE

Ze względu na liczne trwające w Europie i w USA procesy rejestracyjne nowych produktów leczniczych oraz bardzo wysoką liczbę toczących się badań oceniających innowacyjne produkty lecznicze, przeprowadzenie kompleksowej analizy względem wszystkich nowotworów stanowiłoby proces bardzo trudny i czasochłonny. Z tego powodu na potrzeby niniejszego opracowania, bazując na danych Krajowego Rejestru Nowotworów, oszacowanie kosztów związanych z finansowaniem nowych produktów leczniczych ograniczono do 6 typów guzów litych oraz 6 głównych chorób hematologicznych (Tab. 1)<sup>8</sup>.

**Tabela 1.** Zakres wskazań onkologicznych i hematologicznych

Wskazania onkologiczne i hematologiczne przyjęte do analizy		
Guzy lite	1	rak płuca
	2	rak jelita grubego
	3	rak piersi
	4	rak gruczołu krokowego
	5	rak pęcherza moczowego
	6	rak nerkowokomórkowy
Choroby układu krwiotwórczego i chłonnego	1	przewlekła białaczka limfocytowa
	2	przewlekła białaczka szpikowa
	3	szpiczak plazmocytowy
	4	chłoniaki
	5	ostra białaczka limfoblastyczna
	6	ostra białaczka szpikowa

Źródło: Opracowanie własne.

W celu wyselekcjonowania obecnych na rynku, ale niefinansowanych w Polsce, innowacyjnych technologii lekowych oraz technologii lekowych bliskich procesowi rejestracji (w UE lub USA), których koszty uwzględniono w analizie, przeprowadzono wyszukiwanie informacji w następujących źródłach:

- strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji;
- strona internetowa Sejmu (odpowiedzi MZ na interpelacje poselskie w sprawie prac resortu dotyczących objęcia finansowaniem innowacyjnych farmakoterapii przeciwnowotworowych);
- strona internetowa Europejskiej Agencji Leków (EMA);
- strona internetowa amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA);
- strona internetowa Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO);
- strona internetowa Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO);
- doniesienia naukowe opublikowane na łamach periodyków o wysokim IF: *Journal of Clinical Oncology*, *Lancet Oncology*, *New England Journal of Medicine*, *JAMA Oncology*, *Annals of Oncology*, *Onco Targets and Therapy*, *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, *Current Treatment Options in Oncology*, *Clinical Cancer Research*;

- komunikaty prasowe producentów leków, dotyczące postępu prac nad badaniami i rejestracją innowacyjnych, przeciwnowotworowych produktów leczniczych;
- strony portalu [www.onclive.com](http://www.onclive.com).

W rozdziale 2.2. opisano w tabelach technologie lekowe przyjęte do analizy, ich status rejestracyjny, wskazania zarejestrowane lub badane. Dla zachowania przejrzystości zestawienia, podano w tabelach jedynie lakoniczne uzasadnienie wskazujące na istotną klinicznie wartość dodaną leku w porównaniu do aktualnego standardu postępowania. Niemniej jednak wyniki badań analizowano kompleksowo (wartości PFS, OS, HR, profil bezpieczeństwa).

## 2.2. TECHNOLOGIE LEKOWE PRZYJĘTE DO ANALIZY

### 2.2.1. Rak płuca

W trakcie procesu wyszukiwania badań i procesu selekcji innowacyjnych produktów leczniczych, oferujących chorym na raka płuca istotną korzyść kliniczną, refundacją objęto niektóre nowe leki zarejestrowane w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. W związku z tym do analizy nie włączono nowych leków, do których formalnie dostęp powinien być zapewniony. W toku przygotowywania opracowania, opartego na obwieszczeniach ministra zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, pojawiły się między innymi: ozymertynib, pembrolizumab (terapia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów z ekspresją PDL-1 powyżej 50%), niwolumab (terapia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w ramach drugiej linii leczenia) oraz atezolizumab (terapia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym w ramach drugiej linii leczenia). Uwzględniając powyższe decyzje administracyjne, do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na raka płuca.

**Tabela 2.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka płuca, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Atezolizumab	Zarejestrowany (FDA), w procesie rejestracyjnym EMA	W skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w 1L leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym.	Badanie IMpower133 wykazało, że dodanie atezolizumabu do chemioterapii spowodowało istotne wydłużenie przeżycia całkowitego (12,3 mies. vs. 10,3 mies.). Zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu wyniosło 23% <sup>9</sup> . Pierwsza od ponad 20 lat terapia zarejestrowana w tym wskazaniu.
Durwalumab	Zarejestrowany (FDA, EMA)	Leczenie konsolidujące chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP, po radykalnej radiochemioterapii.	W badaniu PACIFIC wykazano 3-krotne wydłużenie mediany PFS u chorych otrzymujących durwalumab w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Mediana PFS wyniosły odpowiednio: 16,8 mies. vs. 5,6 mies. Redukcja ryzyka wystąpienia przerzutów odległych i zgonów wśród chorych leczonych durwalumabem wyniosła 48%. Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego wyniósł: OS HR=0,68; 99,73% CI: 0,47-0,99; p=0,0025 <sup>10, 11</sup> .
Ozymertynib (opcjonalnie dakomitynib)	Zarejestrowany (FDA, EMA)	Leczenie pierwszej linii chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP z mutacją EGFR (delecja w eksonie 19 lub mutacja punktowa w eksonie 21 - L858R).	W badaniu III fazy FLAURA leczenie ozymertynibem prowadziło do uzyskania mediany PFS=18,9 mies. (95% CI: 15,2-21,4) w porównaniu do 10,2 mies. (95% CI: 9,6-11,1) w grupie otrzymującej gefitynib lub erlotynib (HR=0,46; 95% CI: 0,37-0,57; p<0,0001). ORR dla obu grup wyniósł odpowiednio: 77% vs. 69%. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła odpowiednio 17,6 mies. vs. 9,6 mies. Po zakończonym leczeniu 20% chorych z grupy kontrolnej otrzymało ozymertynib jako drugą linię leczenia.
Alektynib	Zarejestrowany (FDA, EMA)	Leczenie pierwszej linii chorych na NDRP z rearanżacją ALK.	W badaniu ALEX stosowanie alektynibu w pierwszej linii leczenia prowadziło do uzyskania mediany PFS=25,7 mies. (95% CI: 19,9 - nie osiągnięto) w porównaniu do 10,4 mies. (95% CI: 7,7-14,6) w grupie otrzymującej kryzotynib.
Brygatynib (opcjonalnie lorlatynib)	Zarejestrowany (FDA)	Leczenie drugiej linii chorych na NDRP z rearanżacją ALK po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem.	W badaniu II fazy ALTA wykazano, że stosowanie brygatynibu prowadziło do znaczącej poprawy przeżycia całkowitego u chorych otrzymujących brygatynib (HR=0,32; 95% CI: 0,17-0,62) <sup>12</sup> .
Nintedanib	Zarejestrowany (EMA)	Leczenie chorych na szybko postępującego, zaawansowanego, gruczołowego NDRP (IIIB lub IV), po niepowodzeniu leczenia I linii.	W badaniach III fazy (LUME-Lung 1 i LUME-Lung 2) po raz pierwszy określono kliniczny czynnik predykcyjny skuteczności leczenia antyangiogennego chorych na zaawansowanego NDRP. Największe korzyści w zakresie OS odnosili chorzy, u których rozpoczęto leczenie nintedanibem w czasie krótszym niż 9 mies. po rozpoczęciu chemioterapii. Mediana OS w porównaniu z grupą otrzymującą samą chemioterapię wyniosła: 10,9 mies. vs. 7,9 mies. Czas włączenia leku od chwili rozpoczęcia I linii stanowił jedyny kliniczny czynnik prognostyczny i predykcyjny korzyści z leczenia nintedanibem (im krótszy był ten czas, tym lepiej chorzy reagowali na terapię).
Dabrafenib + Trametynib/ Wemurafenib + Kobimetyni	Zarejestrowany (FDA)	Leczenie chorych na rozsianego NDRP z mutacją BRAF V600E po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii.	W badaniu II fazy (BRF113928) uzyskano medianę PFS wynoszącą 5,5 mies. oraz 10,2 mies. odpowiednio w grupie dabrafenibu oraz grupie D+T. Mediana OS wyniosła 12,7 mies. (95% CI: 7,3-16,3) oraz 18,2 mies. (95% CI: 14,3 - nie osiągnięto) odpowiednio w grupie dabrafenibu i dabrafenibu skojarzonego z trametynibem <sup>13</sup> .

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.2.2. Rak jelita grubego

Do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na raka jelita grubego.

**Tabela 3.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka jelita grubego, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Triflurydyna/ Tipiracyl (TAS 102)	Zarejestrowany (FDA, EMA)	Leczenie chorych na rozlanego raka jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekanem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia.	W badaniu III fazy RECOURSE leczenie triflurydyna/tipiracylu prowadziło do uzyskania mediany OS=7,2 mies. w porównaniu do 5,2 mies. w grupie otrzymującej placebo, co odpowiadało rocznym wskaźnikom przeżycia w obu grupach na poziomie odpowiednio 27,1% oraz 16,6%. Korzyści kliniczne w zakresie OS, PFS i akceptowalny profil bezpieczeństwa obserwowano u pacjentów we wszystkich podgrupach, bez względu na wiek i status KRAS. Obecnie w Polsce brak możliwości leczenia tej grupy chorych (brak refundacji).
Inhibitor BRAF + MEK (dabrafenib + trametynib/ wemurafenib + kobimetynib/ enkorafenib + binimetynib)	W fazie badań	Leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka jelita grubego z mutacją BRAF, po niepowodzeniu leczenia pierwszej i drugiej linii.	Analiza zbiorcza badań III fazy (COIN, PICCOLO i FOCUS) wykazała istotne negatywne znaczenie rokownicze mutacji BRAF <sup>14</sup> . Wysoka dynamika przebiegu choroby u chorych z tą mutacją powoduje, iż mediana przeżycia jest u nich około połowę niższa niż w populacji ogólnej. Z uwagi na agresywną progresję choroby mniej niż połowa chorych jest poddawana leczeniu systemowemu $\geq 2$ linii. Schemat trójlewkowy (inh. BRAF + inh. MEK + przeciwciało anty EGFR) jest obecnie w procesie przyspieszonej rejestracji przez FDA <sup>15</sup> .
Inhibitory PD-L1 (pembrolizumab, niwolumab)	Zarejestrowany (FDA)	Leczenie trzeciej linii chorych na zaawansowanego lub rozlanego raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H).	W badaniu II fazy (KEYNOTE-164) u chorych z kohorty A odnotowano medianę PFS=4,1 mies. (95% CI: 2,1 – nie osiągnięto) oraz odsetek 1-rocznych przeżyć bez progresji choroby wynoszący 41%. Mediana OS nie została osiągnięta. Odsetek przeżyć 1-rocznych wyniósł 76% <sup>16</sup> . Korzyści kliniczne potwierdzono również dla leczenia niwolumabem (badanie CheckMate 142). Inhibitory PD-L1 oferują w tej grupie chorych dobrą kontrolę choroby i długotrwałe odpowiedzi na leczenie, niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach, czy też obecności mutacji BRAF lub KRAS.

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.2.3. Rak piersi

Do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na raka piersi.

**Tabela 4.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka piersi, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Inhibitory CDK4/6 (rybocyklib/palbocyklib/abemacyklib)	Zarejestrowany (FDA, EMA)	Leczenie kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HR(+)/HER2(-) w skojarzeniu z gosereliną oraz tamoksyfenem lub AI lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszej lub kolejnych linii <sup>17, 18, 19, 20</sup> . Wszystkie badania III fazy porównujące leczenie inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią w różnych liniach leczenia wykazują znaczące wydłużenie PFS (zmniejszenie ryzyka progresji o blisko 50%). Leczenie jest bardzo dobrze tolerowane.	W badaniu III fazy MONALEESA-7 leczenie schematem rybocyklib + tamoksyfen/AI (chore przed menopauzą) prowadziło do uzyskania mediany PFS=23,8 mies. (95% CI: 19,2 – nie osiągnięto) w porównaniu do 13,0 mies. (95% CI: 11,0-16,4) w grupie otrzymującej wyłącznie leczenie hormonalne (HR=0,553; 95% CI: 0,441-0,694; p<0,0001).  W badaniu PALOMA-3 z udziałem chorych, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie wcześniejszej hormonoterapii wykazano: medianę OS=34,9 mies. (95% CI: 28,8-40,0) w grupie palbocyklibu + fulwestrant i 28,0 mies. (95% CI: 23,6-34,6) w grupie placebo HR=0,81; 95% CI: 0,64-1,03; p=0,09. Pacjentki dobrze odpowiadające na wcześniejszą terapię hormon. uzyskały medianę OS=39,7 mies. (95% CI: 34,8-45,7) w grupie palbocyklibu + fulwestrant i 29,7 mies. (95% CI: 23,8-37,9) w grupie placebo + fulwestrant (HR=0,72; 95% CI: 0,55-0,94) <sup>21</sup> .  W badaniu MONARCH-3 leczenie schematem abemacyklib + AI prowadziło do uzyskania mediany PFS=28,2 mies. (95% CI: 23,5 – nie osiągnięto) w porównaniu do 14,8 mies. (95% CI: 11,2-19,2) w grupie placebo (HR=0,54; 95% CI: 0,418-0,698; p<0,0001).
Inhibitory PARP (olaparyb, talazoparyb,	Zarejestrowany (FDA)	Leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego HER(-) raka piersi z mutacją germinálną BRCA, u których wcześniej stosowano standardową chemioterapię (maksymalnie 3 wcześniejsze schematy) i które wcześniej nie były leczone pochodnymi platyny.	W 2 badaniach III fazy (EMBRACA i OLYMPIAD). W obu badaniach wykazano wydłużenie mediany PFS o 3 mies. w porównaniu z chemioterapią (podwojenie PFS). Większość chorych otrzymała wcześniej kilka linii leczenia. Dane dotyczące OS są jeszcze niedojrzałe. Dowody naukowe wskazują na zasadność rejestracji niezależnie od podtypu, dlatego wszystkie inhibitory PARP ujęto w jednej grupie. Obiecujące jest także kojarzenie inhibitorów PARP z innymi lekami ukierunkowanymi molekularnie.
Sacituzumab govitecan (IMMU 132) – skoniugowane przeciwciało przeciwko TROP2	W fazie rejestracji (FDA)	Leczenie chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi, u których uprzednio zastosowano przynajmniej 2 linie leczenia choroby rozlanej.	W badaniu II fazy (IMMU-132-01) wykazano wysoce obiecujący odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) u chorych leczonych sacituzumabem. Aktywność i dobra tolerancja potwierdzone u chorych wcześniej intensywnie leczonych <sup>22</sup> . Osiągnięta mediana PFS=5,5 mies. (95% CI: 4,1-6,3), natomiast mediana OS=13,0 mies. (95% CI: 11,2-13,7). Odsetek odpowiedzi obiektywnych ORR=33,3% (95% CI: 24,6-43,1). W ocenie badaczy mediana długości czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,7 mies., a w ocenie niezależnej centralnej komisji 9,1 mies. Odsetek korzyści klinicznych (CBR) wyniósł 45,4%. Potencjalnym czynnikiem predykcyjnym może być ekspresja TROP-2 (średnia, silna), jednak na podstawie dostępnych danych (z badania II fazy) nie ma obecnie podstaw do ograniczania liczebności populacji.
Inhibitory AKT (ipatasertyb, kapitasertyb)	W fazie badań	Leczenie pierwszej linii chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego, potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) w skojarzeniu z paklitaksemem.	W badaniu II fazy LOTUS leczenie schematem ipatasertyb + paklitaksel prowadziło do uzyskania mediany OS=23,1 mies. (95% CI: 18,6-28,1) w porównaniu do 18,4 mies. (95% CI: 15,1-29,1) w grupie otrzymującej paklitaksel + placebo (po stratyfikacji HR=0,62; 95% CI: 0,37-1,05) <sup>23</sup> . Skuteczność i dobra tolerancja leku wykazane zostały w leczeniu złe rokującej grupy chorych. Silna przesłanka dla wartości predykcyjnej stanu PTEN (25%-30% chorych) może w przyszłości zoptymalizować dobór chorych do leczenia.
Pertuzumab	Zarejestrowany	Leczenie neoadjuwantowe dorosłych pacjentów chorych na HER2(+) raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią.	W randomizowanym badaniu II fazy (NEOSPHERE) leczenie schematem pertuzumab + trastuzumab + docetaksel prowadziło do zwiększenia odsetka histopatologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR) w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi trastuzumab z docetakselem (45,8% w porównaniu z 29,0%; p=0,0141). Zaobserwowana różnica odsetka pCR przekładała się na klinicznie istotną różnicę długoterminowych efektów leczenia, co znajduje poparcie w wydłużeniu PFS (HR=0,69; 95% CI: 0,34-1,40) i DFS (HR=0,60; 95% CI: 0,28-1,27) <sup>24</sup> .

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
T-DM1	Zarejestrowany	Leczenie chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiazonego HER2(+) raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w skojarzeniu lub oddzielnie. Populację docelową stanowią pacjenci po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub rozsiazonej choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem 6 mies. od zakończenia leczenia uzupełniającego.	W randomizowanym badaniu III fazy (EMILIA) stosowanie T-DM1 prowadziło do wydłużenia mediany PFS w porównaniu do leczenia lapatynibem z kapecytabiną, odpowiednio: 9,6 mies. vs. 6,4 mies. (HR=0,65; 95% CI: 0,55-0,77; p<0,001) <sup>25</sup> . W kolejnym badaniu III fazy (TH3RESA) leczenie T-DM1 prowadziło do istotnego wydłużenia mediany PFS w porównaniu do schematu wybieranego przez lekarzy, odpowiednio: 6,2 mies. vs. 3,3 mies. (HR=0,528 [0,422-0,661]; p<0,0001) <sup>26</sup> . Potwierdzono także przewagę T-DM 1 wobec lapatynibu z kapecytabiną w zakresie czasu całkowitego przeżycia chorych (o 4 mies.) przy lepszej tolerancji leczenia.
		Leczenie chorych z HER2(+) wczesnym rakiem piersi, poddanych wcześniej leczeniu przedoperacyjnemu z trastuzumabem i taksanem, u których nie uzyskano całkowitej remisji patologicznej.	W randomizowanym badaniu III fazy (KATHERINE) wykazano wyższy odsetek 3-letniego przeżycia bez choroby inwazyjnej w porównaniu do leczenia trastuzumabem, odpowiednio: 88,3% vs. 77,0% (HR=0,50; 95% CI: 0,39-0,64; p<0,001). Odsetek odległych nawrotów (first invasive – disease event) był niższy w grupie leczonej T-DM1 w porównaniu do leczenia trastuzumabem i wyniósł odpowiednio: 10,5% vs. 15,9% <sup>27</sup> .
Atezolizumab + nab-paklitase/paklitaxell	W rejestracji	Leczenie pierwszej linii chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiazonego, potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC).	W badaniu III fazy (IMpassion) wykazano znaczące wydłużenie OS u chorych leczonych atezolizumabem z nab-paklitakselem (o 10 miesięcy) wobec nab-paklitakselu. Poznany czynnik predykcyjny pozwala na optymalny dobór pacjentek do leczenia. Alternatywne opcje leczenia to wyłącznie chemioterapia, która nie oferuje tak znamienych korzyści klinicznych w tej grupie, bardzo źle rokujących chorych.
Inhibitory PI3KCA (alpelizyb)		Leczenie chorych na HR(+) HER2(-) rozsiazonego raka piersi z mutacją PI3KCA, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem aromatazy (chore oporne na hormonoterapię).	W badaniu III fazy (SANDPIPER) oceniającym alpelizyb z fulwestrantem wykazano dwukrotne wydłużenie PFS w porównaniu do samodzielnej hormonoterapii. Populacja chorych relatywnie źle rokująca (oporna na hormonoterapię). Poznany czynnik predykcyjny pozwala na optymalny dobór pacjentek do leczenia.

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.2.4. Rak gruczołu krokowego

Do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego.

**Tabela 5.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka gruczołu krokowego, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Apalutamid	Zarejestrowany (FDA)	Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów w skojarzeniu z ADT z czasem podwojenia PSA (PSAdt) <10 mies.	W badaniu III fazy SPARTAN mediana przeżycia wolnego od przerzutów wyniosła 40,5 mies. w grupie apalutamidu w porównaniu do 16,2 mies. w grupie placebo. Współczynnik ryzyka dla wystąpienia przerzutu lub zgonu wyniósł HR=0,28; 95% CI: 0,23-0,35; p<0,001). Czas do wystąpienia objawowej progresji choroby był znacznie dłuższy w grupie apalutamidu (HR=0,45; 95% CI: 0,32-0,63; p<0,001) <sup>28</sup> .

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.2.5. Rak pęcherza moczowego

Do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na raka pęcherza moczowego.

**Tabela 6.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka pęcherza moczowego, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Pembrolizumab/ Atezolizumab	Zarejestrowany (FDA, EMA)	Leczenie dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatiną.	W randomizowanym, otwartym badaniu III fazy (KEYNOTE-045) po 27,7 mies. (mediana) obserwacji odnotowano znaczące wydłużenie mediany OS w grupie pembrolizumabu względem grupy leczonej chemioterapią, odpowiednio 10,3 mies. vs. 7,3 mies. (HR=0,70; p<0,0002). Poprawę przeżycia chorych odnotowano niezależnie od ekspresji PD-L1. Czas PFS nie różnił się istotnie pomiędzy grupą pembrolizumabu i grupą chemioterapii i wyniósł odpowiednio: 2,1 mies. vs. 3,3 mies.; HR=0,96; p=0,32. Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) wyniósł odpowiednio 21,1% vs. 11,0% <sup>29</sup> . W otwartym badaniu III fazy (IMvigor211), w którym porównywano atezolizumab do standardowej chemioterapii wykazano istotnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa dla leczenia atezolizumabem <sup>30</sup> .
Durwalumab	Zarejestrowany (FDA)	Leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiałego raka urotelialnego pęcherza, u których wystąpiła progresja choroby podczas lub po chemioterapii adiuwantowej opartej na pochodnych platyny.	W otwartym badaniu fazy I/II odnotowano odsetek odpowiedzi obiektywnych ORR=17,8% (95% CI: 12,7%-24,0%) oraz mediany PFS i OS odpowiednio: 1,5 mies. (95% CI: 1,4-1,9 mies.) oraz 18,2 mies. (95% CI: 8,1 mies. – nie osiągnięto). Odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 55% (95% CI: 44%-65%) <sup>31</sup> .

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.2.6. Rak nerkowokomórkowy

Do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego.

**Tabela 7.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Niwolumab + Ipilimumab	W fazie badań	Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na jasnokomórkowego rozsiałego RCC z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka, u których potwierdzono ekspresję PD-L1 $\geq$ 1%.	W badaniu III fazy CheckMate 214 mediana PFS wyniosła 11,6 mies. w grupie nivo + ipi względem 8,4 mies. w grupie sunitynibu (HR=0,82; p=0,03). Mediana OS nie została jeszcze osiągnięta w grupie eksperymentalnej, natomiast w grupie sunitynibu wyniosła 26,0 mies. (HR=0,63; p<0,001) <sup>32</sup> .



Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Lenwatynib	Zarejestrowany (FDA, EMA)	W skojarzeniu z ewerolimusem leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, którzy otrzymali już jedną linię terapii ukierunkowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (anty VEGF) <sup>33, 34</sup> .	W randomizowanym, otwartym badaniu II fazy (NCT01136733) skojarzenie lenwatynibu z ewerolimusem znacząco poprawiało medianę PFS w porównaniu do monoterapii ewerolimusem: 14,6 mies. (95% CI: 5,9-20,1) vs. 5,5 mies. (3,5-7,1); HR=0,40; (95% CI: 0,24-0,68; p=0,0005). Porównanie pośrednie wykazało 49% redukcji ryzyka zgonu u chorych otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu do leczenia tylko ewerolimusem HR=0,51 (0,30-0,88) <sup>35, 36</sup> .
Sunitynib		Leczenie adjuwantowe dorosłych chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, z grupy wysokiego ryzyka.	W opublikowanym w 2018 r. badaniu III fazy S-Track mediana DFS wyniosła 6,2 roku w grupie sunitynibu oraz 4,0 roku w grupie placebo (HR=0,74; 95% CI: 0,55-0,99; p=0,04). Mediana OS nie została jeszcze osiągnięta w żadnym z ramion badania. Współczynnik ryzyka wyniósł HR=0,92, 95% CI: 0,66-1,28; p=0,6. Do czasu przeprowadzenia analizy zmarło 67 chorych w grupie sunitynibu oraz 74 w grupie placebo <sup>37</sup> .

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.2.7. Przewlekła białaczka limfocytowa

Do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL).

**Tabela 8.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Ibrutynib	Zarejestrowany	Leczenie pierwszej linii chorych na PBL z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53.	W jednoramiennym badaniu II fazy po 24 mies. (mediana) obserwacji 32 z 33 chorych wcześniej nie leczonych chorych osiągnęto odpowiedzi objektywne <sup>38</sup> . Retrospektywna analiza danych rzeczywistej praktyki klinicznej z 19 ośrodków potwierdziła wysoki odsetek odpowiedzi objektywnych. Odnotowano również wysoki odsetek przeżycia 1-rocznego bez progresji u chorych wysokiego ryzyka z del17p+ wynoszący 87% oraz odsetek przeżycia 1-rocznego wynoszący 89% <sup>39</sup>
Ibrutynib	Zarejestrowany	Leczenie chorych na PBL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia oraz chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie PBL.	W randomizowanym, otwartym badaniu fazy III. RESONATE zastosowanie ibrutynibu u chorych na PBL wysokiego ryzyka pozwoliło na redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 86,7% wobec ofatumumabu (HR=0,133; 95% CI: 0,099-0,178). Odsetek ogólnych odpowiedzi ORR w grupie ibrutynibu osiągnął 91%. W finalnej analizie badania (mFU 64 mies.) wykazano, że mediany PFS wynoszą odpowiednio 44 mies. i 8,1 mies. Potwierdzono długofalową korzyść w zakresie OS, pomimo 68% chorych, którzy przeszli z grupy ofa do grupy ibr po progresji HR=0,64; 95% CI: 0,42-0,98. Lek wykazywał akceptowalny profil bezpieczeństwa, z niskim odsetkiem zakończenia leczenia z powodu AE.
Wenetoklaks	Zarejestrowany	Leczenie chorych na PBL opornych na immunochemioterapię i inhibitory BCR.	W otwartym badaniu II fazy (NCT02141282) po 14 mies. obserwacji (mediana) u chorych, u których wcześniejsze leczenie ibrutynibem zakończyło się niepowodzeniem, odnotowano odsetek odpowiedzi objektywnych wynoszący ORR=65% (95% CI: 53%-74%) <sup>40</sup> . U 9% chorych wystąpiła całkowita remisja. W ocenie badaczy mediana czasu do progresji choroby (TTP) wyniosła 24,7 mies. (95% CI: 19,6 – nie osiągnięto). Szacowany odsetek 12-miesięcznego przeżycia bez progresji to 80% (95% CI: 69%-87%). Mediana PFS wyniosła 24,7 mies. (95% CI: 19,2 – nie osiągnięto). Szacowany odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 91% (95% CI: 83% - 95%). Mediana czasu do najlepszej odpowiedzi wyniosła 7,9 mies. (3,5-19).

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Wenetoklaks	Zarejestrowany	Leczenie w skojarzeniu z rytuksymabem chorych na PBL, u których wystąpiła oporność na co najmniej 1 linię leczenia (badanie Murano).	W otwartym, randomizowanym badaniu III fazy (MURANO) po 23,8 mies. obserwacji (mediana) wykazano znacząco wyższy odsetek żyjących chorych bez progresji choroby w grupie otrzymującej wenetoklaks z rytuksymabem niż w grupie otrzymującej bendamustynę z rytuksymabem, odpowiednio: 84,9% i 36,3% (HR=0,17; 95% CI: 0,11-0,25; p<0,001). Korzyści kliniczne w zakresie PFS odnotowano we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym w grupie chorych z delecją 17p (odpowiednio: 81,5% vs. 27,8%, HR=0,13; 95% CI: 0,05-0,29) oraz grupie chorych bez delecji 17p (odpowiednio: 85,9% vs. 41,0% (HR=0,19; 95% CI: 0,12-0,32) <sup>41, 42</sup> .
Moksetumomab pasudotoks	Zarejestrowany (FDA)	Leczenie chorych na nawrotową lub oporną białaczkę włochatokomórkową (trzecia i dalsze linie).	W jednoramiennym, otwartym badaniu, które objęło 80 chorych wykazano trwałą, całkowitą remisję (CR) trwającą ponad 180 dni u 30% chorych. Odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł ORR=75%. W ocenie niezależnej komisji spośród chorych, u których stwierdzono odpowiedź obiektywną aż 41% uzyskało CR, w tym 35% CR z negatywizacją choroby resztkowej (MRD). Odsetek odpowiedzi częściowych wyniósł 34%. Stabilizację choroby stwierdzono u 15% chorych. Po 16,7 mies. (mediana) obserwacji ani mediana PFS, ani mediana czasu trwania CR nie zostały jeszcze osiągnięte <sup>43</sup> .

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.2.8. Przewlekła białaczka szpikowa

Do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (PBSz).

**Tabela 9.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Ponatinib	Zarejestrowany	Leczenie PBSz u chorych z mutacją T315I oraz z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotinibem, niekwalifikujących się do allo-HCT.	W otwartym badaniu II fazy (PACE) po 56,8 mies. (mediana) obserwacji odsetek chorych, którzy przeżyli 5 lat od rozpoczęcia leczenia oszacowano na 73%. Wśród 267 chorych z przewlekłą fazą CML, 60% uzyskało większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR), 40% uzyskało większą odpowiedź molekularną, a 24% uzyskało odpowiedź molekularną MR4.5 (oznaczenie metodą z czułością $\geq 4,5$ log). Prawdopodobieństwo 5-letniego utrzymania MCyR wyniosło 82% <sup>44</sup> .

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.2.9. Szpiczak plazmocytowy

Do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

**Tabela 10.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Daratumumab (schemat trójlekowy DVd)	Zarejestrowany	Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i zakończyło się niepowodzeniem.	W randomizowanym, otwartym badaniu III fazy (CASTOR) analiza przeprowadzona post hoc wykazała, że po 19,4 mies. (mediana) obserwacji, leczenie schematem daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd) istotnie wydłużyło medianę PFS w porównaniu do schematu bortezomib + deksametazon, odpowiednio: 16,7 mies. vs. 7,1 mies. (HR=0,31; 95% CI: 0,24-0,39; p<0,0001). Schemat DVd oferował korzystniejszy odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) odpowiednio: 83,8% vs. 63,2%; p<0,0001). Korzyści w zakresie wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby były najbardziej widoczne w grupie chorych, którzy otrzymali 1 wcześniejszą linię leczenia (mPFS: nie osiągnięto vs. 7,9 mies.; HR=0,19; 95% CI: 0,12-0,29; p<0,0001) <sup>45</sup> .
Karfilzomib (schemat trójlekowy KRd)	Zarejestrowany	Leczenie chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego.	W randomizowanym, otwartym badaniu III fazy w ocenie badaczy leczenie schematem KRd prowadziło do wydłużenia mediany PFS względem standardowego schematu leczenia (lenalidomid + deksametazon), odpowiednio: 26,1 mies. vs. 16,6 mies. (HR=0,66; 95% CI: 0,55-0,78; jednostronne p=0,001). 5-letni odsetek przeżycia bez progresji choroby lub zgonu wyniósł odpowiednio: 25,6% vs. 17,3%. Leczenie schematem KRd prowadziło także do istotnego wydłużenia mediany OS w porównaniu do leczenia lenalidomidem z deksametazonem, odpowiednio: 48,3 mies. vs. 40,4 mies. (HR= 0,79; 95% CI: 0,67-0,95; jednostronne p=0,0045). U chorych, którzy otrzymali tylko jedną wcześniejszą linię leczenia mediana OS była o 11,4 mies. niż w grupie kontrolnej badania <sup>46</sup> .
Iksazomib (schemat 3-lekowy IxaRd)	Zarejestrowany	Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej 1 schemat leczenia.	W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (TOURMALINE-MM1) po 14,7 mies. (mediana) obserwacji uzyskano istotne wydłużenie mediany PFS w grupie leczonej schematem iksazomib + lenalidomid +deksametazon (IxaRd) w porównaniu do grupy placebo-Rd (odpowiednio: 20,6 mies. vs. 14,7 mies.; HR=0,74; p=0,01). Korzyści kliniczne obserwowano we wszystkich zdefiniowanych w protokole podgrupach chorych, w tym w podgrupach wysokiego ryzyka. Odsetek odpowiedzi ogólnych (ORR) wyniósł odpowiednio: 78% vs. 72% i był spójny z odsetkiem odpowiedzi całkowitych i bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (48% vs. 39%) <sup>47</sup> .
Elotuzumab (schemat 3-lekowy EloRd)	Zarejestrowany	Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej 1 schemat leczenia.	W 5-letnim okresie obserwacji w badaniu III fazy (ELOQUENT-2) leczenie schematem elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (EloRd) prowadziło do redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu o 27% w porównaniu do leczenia lenalidomidem (HR=0,73, 95% CI: 0,60-0,87). Poprawa względna o 50% odsetka 5-letnich przeżyć bez progresji choroby wyniosła odpowiednio: 18% vs. 12%. Odsetek chorych z bardzo dobrą odpowiedzią częściową wyniósł odpowiednio: 36% vs. 30%. Wśród chorych z tej grupy obserwowano największą redukcję ryzyka progresji lub zgonu (HR=0,63, 95% CI: 0,44-0,89). Odsetek odpowiedzi ogólnych (ORR) wyniósł odpowiednio: 79% vs. 66% <sup>48</sup> . Schemat EloRd oferuje chorym akceptowalny profil toksyczności oraz najdłuższą medianę FU wśród schematów stosowanych w tej grupie chorych.
Panobinostat (schemat trójlekowy PanoVd)	Zarejestrowany	Leczenie chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego (trzecia i dalsze linie).	W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (PANORAMA-1) w podgrupie chorych, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej 2 schematy leczenia w tym bortezomib i IMiD, odnotowano wydłużenie mediany PFS o 7,8 mies. (odpowiednio 12,5 mies. w grupie leczonej PanoVd vs. 4,7 mies. w grupie placebo-Vd; HR=0,47, 95% CI: 0,31-0,72; log-rank p=0,0003) <sup>49</sup> .
Lenalidomid	Zarejestrowany	Leczenie podtrzymujące chorych na szpiczaka plazmocytoowego po przeszczepie autologicznych komórek macierzystych.	W badaniu III fazy (CALGB/Alliance 100104) skorygowana o efekt crossover analiza przeżycia wykazała w grupie lenalidomidu poprawę (względem placebo) mediany OS o 40 mies. (HR=0,52; 95% CI: 0,36-0,73). Wynik dla populacji ITT: ΔOS=30,8 mies. (HR=0,61; 95% CI: 0,47-0,81) <sup>50</sup> .

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.2.10. Chłoniaki

Do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na różne typy chłoniaka.

**Tabela 11.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na chłoniaka, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Ibrutinib	Zarejestrowany	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (druga i dalsze linie).	W randomizowanym, otwartym badaniu fazy III RAY porównano ibrutinib do temsyrolimusu. W publikacji wyników z medianą okresu obserwacji 38,7 mies., mediany PFS wyniosły odpowiednio 15,6 vs. 6,2 mies.; HR=0,45 [95% CI: 0,35-0,60]; p<0,0001. Korzyść z leczenia ibrutinibem w zakresie PFS była największa w grupie chorych po 1 linii uprzedniego leczenia – odpowiednio 25,4 vs. 6,2 mies. HR=0,40 [95% CI: 0,25-0,64]. Odnotowano również trend w kierunku poprawy OS, pomimo 39% chorych, którzy podlegli cross-over do grupy ibr: 30,3 vs. 23,5 mies. odpowiednio HR=0,74 [95% CI: 0,54- 1,02]; p=0,0621. Wyższy był też odsetek odpowiedzi ogólnych ORR: 77% vs. ibrutinib vs. 47%, w tym całkowitych remisji CR: 33% vs. 16%. Potwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa leku.
Lenalidomid	Zarejestrowany	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (druga i dalsze linie).	W randomizowanym badaniu II fazy (MCL-002, SPRINT) po 15,9 mies. (mediana) obserwacji (IQR 7,6-31,7), lenalidomid istotnie wydłużył medianę PFS w porównaniu do standardowej chemioterapii, odpowiednio: 8,7 mies. vs. 5,2 mies. (HR=0,61, 95% CI: 0,44-0,84; p=0,004). Mediana OS wyniosła odpowiednio: 27,9 mies. (95% CI: 20,0-36,9) vs. 21,2 mies. (95% CI: 16,0-28,9). Różnica median OS nie była istotna statystycznie (HR=0,89; 95% CI: 0,62-1,28); p=0,45), jednak 46% chorych z grupy kontrolnej również otrzymało lenalidomid (cross over), co miało wpływ na wydłużenie przeżycia również w tej grupie <sup>51</sup> .
Obinutuzumab	Zarejestrowany	Leczenie chorych na opornego i nawrotowego chłoniaka grudkowego (FL).	W badaniu GadoLin obinutuzumab powodował wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (w grupie badanej mediana nie została osiągnięta, w grupie kontrolnej było to 53,9 miesięcy). Ryzyko wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu zostało istotnie statystycznie zmniejszone o 48% wśród chorych stosujących obinutuzumab w porównaniu do grupy kontrolnej.
	Zarejestrowany	Leczenie 1 linii chłoniaka grudkowego (FL).	Wyniki badania Gallium wskazują na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu: mediana PFS w ocenie niezależnej komisji nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wynosiła około 51,2 miesiące. Ryzyko wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie zostało istotnie statystycznie zmniejszone o 35% wśród chorych stosujących obinutuzumab w porównaniu do grupy kontrolnej.
Polatuzumab vedotin	W rejestracji	Leczenie w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem chorych na opornego i nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (R/R DLBCL).	W badaniu GO29365 polatuzumab vedotin powodował istotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 11,8 vs. 4,7 mies.). Ryzyko wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu zostało istotnie statystycznie zmniejszone o 69% wśród chorych stosujących Polivy w porównaniu do grupy kontrolnej.
Pembrolizumab /niwolumab	Zarejestrowany	Leczenie dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (R/R CHL) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) i leczeniu brentuksymabem, oraz chorych którzy nie kwalifikowali się do ASCT i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem.	W badaniu jednoramiennym II fazy (KEYNOTE-087) uzyskano następujące odsetki odpowiedzi obiektywnych ORR (95% CI): 66,7% (54,3%-77,6%) u chorych z R/R CHL po niepowodzeniu ASCT i leczenia brentuksymabem; 65,4% (54,0%-75,7%) u chorych z R/R CHL niekwalifikujących się do ASCT z powodu chemooporności i po niepowodzeniu leczenia brentuksymabem; 68,3% (55,0%-79,7%) u chorych z R/R CHL, którzy otrzymali ASCT, ale nie byli leczeni brentuksymabem <sup>52</sup> .

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Chimerowe limfocyty T z receptorem CD19 (tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel)	Zarejestrowany	Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego i opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), u których wystąpił nawrót choroby po ASCT lub niekwalifikujących do ASCT.	Opublikowano wyniki badania II fazy (JULIET) po 14 mies. obserwacji – mediana czasu od infuzji tisagenlecleucel do daty odcięcia (0,1 - 26). Odsetek odpowiedzi ogólnych (ORR) wyniósł 52% (95% CI: 41-62). 40% chorych uzyskało odpowiedzi całkowite, a 12% odpowiedzi częściowe. Odpowiedzi obserwowano we wszystkich podgrupach chorych. Po 12 mies. od inicjacji odpowiedzi odsetek żyjących chorych bez wznowy choroby wyniósł 65%. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została jeszcze osiągnięta (95% CI: 10 mies. – nie osiągnięto) jakkolwiek analiza danych wskazuje, że 1-roczone przeżycie bez nawrotu osiągnęło 79% (95% CI: 60-89) chorych, u których wystąpiła odpowiedź całkowita i 65% (95% CI: 49-78) wszystkich chorych, którzy mieli odpowiedź na leczenie <sup>53</sup> .
Akalabrutynib	Zarejestrowany (FDA)	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą, którzy otrzymali przynajmniej 1 wcześniejszą linię leczenia.	W otwartym badaniu II fazy (ACE-LY-004) wykazano medianę PFS=20 mies. (16,5-27,7) oraz wysoki odsetek odpowiedzi objektywnych ORR=81%. Mediana trwania odpowiedzi wyniosła 26 mies. (17,5 – nie osiągnięto) <sup>54</sup> .

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.2.11. Ostra białaczka limfoblastyczna

Do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną.

**Tabela 12.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Ponatinib	Zarejestrowany	Ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chrom. Filadelfia (Ph+ ALL) u chorych z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem, dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.	W badaniu II fazy PACE wykazano, że odpowiedź hematologiczną większą uzyskaną do 6 miesiąca terapii osiągnęło 41% chorych, a mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia tego punktu końcowego wynosiła 2,9 tyg. Mediana OS dla pacjentów w fazie przełomu blastycznego Ph+ ALL wyniosła 6,9 mies., a 2-letnie przeżycie całkowite chorych na ALL Ph+ wyniosło 18% <sup>55</sup> .
Blinatumomab	Zarejestrowany	Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku oporności na wcześniejszą terapię.	W otwartym badaniu II fazy wykazano medianę OS=10,6 mies. (0,2-68). Odsetek przeżyć 2-letnich wyniósł 23%, a odsetek przeżyć 3-letnich wyniósł 14% <sup>56</sup> . Prezes AOTMiT rekomenduje refundację leku <sup>57</sup> .
Tisagenlecleucel	Zarejestrowany	Leczenie dzieci i dorosłych chorych w wieku do 25 r.ż. z nawracającą lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (B-cell precursor ALL).	W badaniu II fazy (ELIANA) wykazano, że leczenie chimerowymi limfocytami T (tisagenlecleucel) oferuje długotrwałe odpowiedzi u chorych w populacji pediatrycznej i młodych dorosłych. Analiza danych dla 75 chorych wykazała, że odsetek remisji ogólnych w okresie pierwszych 3 mies. wyniósł 81%, w tym chorzy z negatywną minimalną chorobą resztkową. Odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 76% (95% CI: 63-86). Mediana czasu trwania remisji nie została jeszcze osiągnięta. Obecność tisagenlecleucelu we krwi obserwowano po 20 m-ach od podania <sup>58</sup> .

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.2.12. Ostra białaczka szpikowa

Do analizy przyjęto następujące produkty lecznicze, oferujące kliniczną wartość dodaną w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową.

**Tabela 13.** Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Status rejestracyjny w danym wskazaniu	Wskazanie zarejestrowane/badane	Uzasadnienie
Midostauryna	Zarejestrowany (FDA, EMA)	Leczenia chorych na nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczkę mieloblastyczną FLT3(+), NPM1(+).	W badaniu II fazy dodanie midostauryny do standardowej chemioterapii, a następnie alloHCT z późniejszą monoterapią podtrzymującą midostauryną pozwoliło na uzyskanie całkowitej remisji u 76,4% chorych. 72,4% chorych otrzymało alloHCT, a terapię podtrzymującą 34% chorych. Odsetek przeżyć 2-letnich wyniósł w grupie młodszych chorych 53% (95% CI: 46%-61%), a w grupie starszych chorych 46% (95% CI: 35%-59%). Porównanie przeprowadzono z historyczną grupą kontrolną <sup>59,60</sup> . Midostauryna w przedmiotowym wskazaniu uzyskała pozytywną opinię AOTMiT <sup>61</sup> .
Enazydenib	Zarejestrowany (FDA)	Leczenie chorych na nawracającą lub oporną AML z mutacją IDH2.	W badaniu II fazy (NCT01915498) wykazano medianę OS=9,3 mies. Dla 34 (19,3%) chorych, u których wystąpiła całkowita remisja choroby mediana OS=19,7 mies. Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) wyniósł 40,3%. Mediana czasu trwania odpowiedzi – 5,8 mies. <sup>62</sup> .
Sorafenib	W fazie badań	Leczenie chorych na ostrą białaczkę mieloblastyczną FLT(3+).	W jednoramiennym badaniu II fazy (CALGB 11001) uzyskano mediany DFS i OS wynoszące odpowiednio: 12,2 mies. (95% CI: 5,0-16,9) i 15,0 mies. (95% CI: 10,4-20,1) w grupie chorych z mutacją FLT3-ITD oraz 9,6 (95% CI: 1,9 – nie osiągnięto) i 16,2 mies. (95% CI: 5,0 – nie osiągnięto) w grupie chorych z mutacją FLT3-TKD. Odsetek przeżyć 1-roczych (95% CI) wyniósł 62% (45%-78%) w grupie FLT3-ITD i 71% (42%-92%) w grupie FLT3-TKD. Dla historycznej grupy kontrolnej wartość ta wyniosła 30% <sup>63</sup> . Sorafenib w przedmiotowym wskazaniu uzyskał pozytywną opinię AOTMiT <sup>64</sup> .

Źródło: Opracowanie własne.

## 2.3. METODYKA ESTYMACJI KOSZTÓW TERAPII ROCZNEJ INNOWACYJNYM LEKIEM PRZECIWNOWOTWOROWYM

Na potrzeby oszacowania kosztów innowacyjnych, wcześniej niefinansowanych, farmakoterapii w 6 wskazaniach onkologicznych i 6 wskazaniach onkohematologicznych, które w okresie 2019-2021 z wysokim prawdopodobieństwem będą stanowiły dodatkowe obciążenie ekonomiczne dla sektora publicznego przyjęto następujące założenia.

W celu skalkulowania rocznego kosztu ww. leków oparto się na sprawozdaniu NFZ z wykonanego planu za 2018 r.<sup>65</sup>

1. Analizowano wszystkie programy lekowe, w ramach których było finansowane leczenie w 2018 r. w wyżej wymienionych wskazaniach onkologicznych i hematoonkologicznych. Kalkulację oparto o:
  - wartość umów świadczeniodawców podpisanych na 2018 r.,
  - wartość refundacji na dany lek refundowany w ramach programu lekowego,
  - liczbę rozliczonych miligramów danego leku,
  - liczbę peseli – pacjentów leczonych danym lekiem w 2018 r.
2. Skalkulowano średni roczny koszt innowacyjnej terapii przeciwnowotworowej na pacjenta na podstawie danych, o których mowa w punkcie 1. Koszt ten nie uwzględnia zawartych pomiędzy producentami a Ministerstwem Zdrowia mechanizmów instrumentów podziału ryzyka związanych ze zwrotem kosztów po przekroczeniu ustalonego limitu wydatków (tzw. *payback*). Porozumienia takie, jeśli zostały zawarte, mają charakter poufny.
3. Wyjątek stanowi rak pęcherza moczowego, którego leczenie jest realizowane w ramach katalogu chemioterapii. Katalog ten zawiera co do zasady leki, które utraciły ochronę własności intelektualnej. Jednocześnie ceny tych leków są zaniżone niż ceny leków innowacyjnych, stosowanych w ramach programów lekowych. Dla przejrzystości analizy, zastosowano metodologię liczenia średniego kosztu leku na pacjenta, tak jak w programach lekowych. Wyliczono średnią cenę leków stosowanych w leczeniu tego nowotworu na podstawie sprawozdania rocznego NFZ. Kalkulację liczby pacjentów z rozpoznaniem C67 według ICD10 przeprowadzono w oparciu o dane NFZ publikowane przez AOT-MiT w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Opdivo. Dane te pochodzą z 2017 r. od stycznia do września. W związku z tym ekstrapolowano liczbę pacjentów na 12 miesięcy stosując prognozę liniową. W celu minimalizacji błędu pochodzącego z kalkulacji opracowanej na podstawie katalogu chemioterapii, przyjęto średni koszt terapii produktem leczniczym obecnie refundowanym w leczeniu raka płuca w ramach programu lekowego, który jest jednocześnie zarejestrowany, ale dotychczas nierefundowany w leczeniu raka pęcherza.
4. Na potrzeby określenia sumarycznego przyszłego wpływu na budżet płatnika publicznego dla leków obecnie nierefundowanych przyjęto średni koszt, o którym mowa w punkcie 2.
5. Jako prognozę przyszłego wpływu nierefundowanych obecnie leków na budżet płatnika publicznego przyjęto iloczyn średniego kosztu rocznego leku na pacjenta oraz liczebności docelowej populacji chorych, oszacowanej przez ekspertów klinicznych.
6. Nie uwzględniano kosztów dodatkowej diagnostyki, podania leku, monitorowania oraz leczenia ewentualnych powikłań.



## 2.4. ZESTAWIENIE REALNYCH KOSZTÓW NFZ PONIESIONYCH W 2018 R. W WYBRANYCH WSKAZANIACH ONKOLOGICZNYCH I HEMATOONKOLOGICZNYCH

**Tabela 14.** Zakres wskazań onkologicznych i hematoonkologicznych

Wskazania onkologiczne i hematoonkologiczne przyjęte do analizy		
Guzy lite	1	rak jelita grubego
	2	rak płuca
	3	rak piersi
	4	rak nerkowokomórkowy
	5	rak pęcherza moczowego
	6	rak gruczołu krokowego
Choroby układu krwiotwórczego i chłonnego	1	przewlekła białaczka limfocytowa
	2	przewlekła białaczka szpikowa
	3	szpiczak plazmocytowy
	4	chłoniaki
	5	ostra białaczka limfoblastyczna
	6	ostra białaczka szpikowa

Źródło: Opracowanie własne.

**Tabela 15.** Leki finansowane w ramach analizowanych programów lekowych w 2018 r. oraz w ramach katalogu chemioterapii (dotyczy raka pęcherza moczowego ICD C67)

Nazwa programu	Leki finansowane w programach lekowych
Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego	Bevacizumabum Cetuximabum Panitumumabum Afliberceptum
Leczenie raka płuca	Afatynib Atezolizumab Crizotinibum Erlotinibum Gefitinibum Nintedanib Nivolumabum Osimertinib Pembrolizumab
Leczenie raka piersi	Lapatinibum HER SC Pertuzumabum Trastuzumabum/HER Trastuzumabum/Kanjinti Trastuzumabum/Ontruzant Trastuzumabum/Herzuma



Nazwa programu	Leki finansowane w programach lekowych
Leczenie raka nerki	Axitinibum Cabozatinibum Everolimusum Nivolumabum Pazopanibum Sorafenibum Sunitinibum Temsirolimus
Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	Abirateroni acetat Enzalutamidum Radium Ra223 dichloride
Leczenie raka pęcherza*	Carboplatinum CarboplatinCisplatinum Cyclophosphamidum Dacarbazinum Doxorubicinum Etoposidum Gemcitabinum Ifosfamidum Irinotecani hydrochloridum trihydricum Methotrexatum Mitomycinum Paclitaxelum Temozolomidum Thiotepa Vincristini sulfas Vinorelbinum
<b>HEMATOONKOLOGIA</b>	
Leczenie chłoniaków złośliwych	Rituximabum I.V. S.C.
Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	Bosutinibum Dasatinibum Nilotinibum
Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego	Lenaloidum Pomilidomidum
Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinituzumabem	Obinituzumabum
Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	Ibrutynibum
Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (PH+)	Pixantroni dimaleas
Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (PH+)	Dasatynibum

Źródło: Opracowanie własne.

W 2018 r. łącznie było leczonych 27 515 pacjentów, z czego 21 089 z rozpoznaniem onkologicznym w 5 wyżej wymienionych obszarach terapeutycznych z wyjątkiem pacjentów z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego oraz 6 426 pacjentów, którzy kwalifikowali się do 6 programów hematologicznych.

Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych z powodu raka pęcherza moczowego pochodzą z NFZ. Liczba pacjentów wyniosła 52 502 (od stycznia do września 2017 r.)<sup>66</sup>. Ekstrapolując cytowane dane na pełne 12 miesięcy, można przyjąć, że liczba wszystkich pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii, bez względu na liczbę hospitalizacji w danym roku kalendarzowym może wynieść ok. 70 000. W tym konkretnym rozpoznaniu ryzyko przeszacowania liczby pacjentów jest bardzo wysokie zwłaszcza, że posługując się danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, po zastosowaniu prognozy liniowej wielkość zachorowania na ten nowotwór wynosi łącznie 7 245 pacjentów. Ponadto jest to populacja pacjentów, która, co do zasady, nie ma ograniczeń we wskazaniu refundacyjnym. Terapie lekami innowacyjnymi, które potencjalnie będą ubiegać się o refundację, będą miały ograniczone wskazania w stosunku do wskazań rejestracyjnych, dlatego przewidywana liczba pacjentów będzie znacznie mniejsza.

**Tabela 16.** Liczba pacjentów zakwalifikowanych do analizowanych programów lekowych leczonych w 2018 r.

Nazwa programu	Kod zał.	Leki w programach lekowych	Liczba pacjentów (peseli) dla danego leku
Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego	B.4.	Bevacizumabum	1384
		Cetuximabum	1352
		Panitumumabum	1069
		Afliberceptum	136
Leczenie raka płuca	B.6.	Atezolizumab	-
		Crizotinibum	75
		Erlotinibum	265
		Gefitinibum	188
		Nivolumabum	442
		Osimertinib	108
		Pembrolizumab	230
Leczenie raka piersi	B.9.	Lapatinibum	710
		HER SC	5581
		Pertuzumabum	889
		Trastuzumabum/HER	1530
		Trastuzumabum/Kanjinti	
		Trastuzumabum/Ontruzant	-
		Trastuzumabum/Herzuma	-
Leczenie raka nerki	B.10.	Axitinibum	325
		Cabozatinibum	161
		Everolimusum	261
		Nivolumabum	113
		Pazopanibum	702
		Sorafenibum	68
		Sunitinibum	1105
		Temsirolimus	174
Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	B.56.	Abirateroni acetat	1494
		Enzalutamidum	552
		Radium Ra223 dichloride	129
Leczenie raka pęcherza moczowego		Carboplatinum	70 000
		CarboplatinCisplatinum	
		Cyclophosphamidum	
		Dacarbazinum	
		Etoposidum	
		Gemcitabinum	
		Ifosfamidum	
		Irinotecani hydrochloridum trihydricum	
		Methotrexatum	
		Mitomycinum	
		Paclitaxelum	
		Temozolomidum	
		Thiotepa	
Vincristini sulfas			

Nazwa programu	Kod zał.	Leki w programach lekowych	Liczba pacjentów (peseli) dla danego leku
<b>ONKOHEMATOLOGIA</b>			
Leczenie chłoniaków złośliwych	B.12.	Rituximabum	
		I.V.	1 476
		S.C.	1 497
Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	B.14.	Bosutinibum	44
		Dasatinibum	575
		Nilotinibum	572
Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego	B.54.	Lenaloidum	1 633
		Pomilidomidum	65
Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinituzumabem	B.79.	Obinituzumabum	260
Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	B.92.	Ibrutinibum	252
Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych	B.93.	Pixantroni dimaleas	44
Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (PH+)	B.65.	Dasatynibum	52

Źródło: Opracowanie własne.

Z analizy opartej na danych publikowanych przez NFZ pochodzących z realizacji planu za 2018 r. wynika, że 21 089 pacjentów z rozpoznaniem 6 analizowanych guzów litych było leczonych lekami, których średni roczny koszt na pacjenta dla NFZ wynosił 38 641 zł. Natomiast 6 426 pacjentów hematologicznych leczono lekami, których średni roczny koszt na pacjenta dla NFZ wynosił 54 045 zł. Łączne koszty sfinansowanych leków w analizowanych rozpoznaniach (wyłączając ostrą białaczkę szpikową) wyniosły w 2018 r. ok. 1 mld 200 mln zł.

**Tabela 17.** Wartości refundacji NFZ na leki w programach lekowych i w ramach katalogu chemioterapii (rak pęcherza moczowego)

Nazwa programu	Kod załącznika	Liczba pacjentów programie (peseli)	Wartość umowy z NFZ w 2018 r., w zł	Wartość refundacji na lek, w zł	Średni koszt terapii rocznej na pacjenta na podstawie realnej wartości refundacji rozliczonych mg leku, w zł
Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego	B.4.	3 941	174 855 148	158 537 832	40 146
Leczenie NDRP	B.6.	1 308	63 146 312	46 122 248	35 262
Leczenie raka piersi	B.9.	8 710	455 574 328	435 618 232	50 014
Leczenie raka nerki	B.10.	4 955	143 686 885	134 971 840	46 398
Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	B.56.	2 175	83 236 587	73 666 989	33 870
Leczenie raka pęcherza moczowego*		70 000		106 091 964	1 516
Leczenie raka pęcherza moczowego**		230		6 016 267	26 158
<b>łącznie guzy lite</b>		<b>21 089</b>		<b>848 917 141</b>	<b>38 641</b>

Nazwa programu	Kod załącznika	Liczba pacjentów programie (peseli)	Wartość umowy z NFZ w 2018, w zł	Wartość refundacji na lek, w zł	Średni koszt terapii rocznej na pacjenta na podstawie realnej wartości refundacji rozliczonych mg leku, w zł
<b>HEMATOONKOLOGIA</b>					
Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych	B.93.	44	1 446 205	1 446 205	32 868
Leczenie chłoniaków złośliwych	B.12.	2 973	58 592 890	55 882 345	18 797
Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	B.14.	1 191	111 267 512	107 178 112	89 990
Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy	B.54.	1 698	161 537 797	155 424 785	91 534
Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinituzumabem	B.79.	260	20 948 327	16 610 808	63 888
Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	B.92.	252	14 350 791	9 565 555	37 959
Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (PH+)	B.65.	52	3 170 365	2 630 310	50 583
<b>Razem hematologia</b>		<b>6 426</b>		<b>347 291 915</b>	<b>54 045</b>

\* na podstawie rzeczywistych kosztów refundacji leków z katalogu chemioterapii

\*\* na podstawie aktualnego kosztu refundacji leku stosowanego w raku płuca, wskazanego również do leczenia raka pęcherza moczowego

Źródło: Opracowanie własne.



## 3.1. WSKAZANIA ONKOLOGICZNE

Estymacje liczebności populacji docelowych chorych w przypadku objęcia refundacją analizowanych leków uzgodnione zostały przy zastosowaniu metody delfickiej. Na potrzeby przedmiotowej analizy wystąpiono do czołowych ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii z prośbą o przygotowanie estymacji liczebności grup chorych, którzy kwalifikowaliby się do leczenia wymienionymi lekami przy uwzględnieniu aktualnych międzynarodowych zaleceń postępowania klinicznego. Eksperti, na podstawie wiedzy i doświadczenia klinicznego, przygotowali oszacowania liczebności populacji chorych, które następnie poddano dyskusji podczas spotkania doradczego, zorganizowanego przez Uczelnię Łazarskiego, w trakcie którego w drodze konsensusu ustalono wartości, względem których pojawiały się rozbieżności. Finalne oszacowania stanowiące wynik spotkania doradczego ekspertów zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 18.** Innowacyjne produkty lecznicze w 6 najczęściej diagnozowanych w Polsce guzach litych, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika

Nowotwór	Lek/Leki	Wskazanie zarejestrowane/badane	Szacowana liczebność docelowej grupy chorych w Polsce w przypadku refundacji leku
Rak płuca	Atezolizumab	Leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym.	1 600
	Durwalumab	Leczenie konsolidujące chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP, po radykalnej radiochemioterapii.	700
	Ozymertynib/ Dakomitynib	Leczenie pierwszej linii chorych na NDRP z mutacją EGFR T790M.	150
	Alektynib	Leczenie pierwszej linii chorych na NDRP z rearanżacją ALK.	200
	Brygatynib/ Lorlatynib	Leczenie drugiej linii chorych na NDRP z rearanżacją ALK po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem.	100
	Nintedanib	Leczenie chorych na szybko postępującego, zaawansowanego, gruczołowego NDRP (IIIB lub IV), po niepowodzeniu leczenia I linii.	300
	Dabrafenib + Trametynib/ Wemurafenib + Kobimetynib	Leczenie chorych na rozlanego NDRP z mutacją BRAF V600E po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii.	60
	Trastuzumab	Leczenie chorych na zaawansowanego raka gruczołowego płuca (stopień IV) z mutacją HER2 YVMA.	50
Rak jelita grubego	Triflurydyna/ Typiracyl	Leczenie chorych na rozlanego raka jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekanem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia.	2 000
	Dabrafenib + Trametynib/ Wemurafenib + Kobimetynib	Leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka jelita grubego z mutacją BRAF, po niepowodzeniu leczenia pierwszej i drugiej linii.	220
	Pembrolizumab	Leczenie trzeciej linii chorych na zaawansowanego lub rozlanego raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną.	450

Nowotwór	Lek/Leki	Wskazanie zarejestrowane/badane	Szacowana liczebność docelowej grupy chorych w Polsce w przypadku refundacji leku
Rak piersi	Inhibitory CDK4/6 (rybocyklib, palbocyklib, abemacyklib)	Leczenie kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HR(+)/HER2(-) w skojarzeniu z gosereliną oraz tamoksyfenem lub AI lub fulwestranem jako leczenie hormonalne pierwszej lub kolejnych linii.	3 000
	Inhibitory PARP (olaparyb, talazoparyb, rukaparyb)	Leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsialego HER(-) raka piersi z mutacją germinálną BRCA, u których wcześniej stosowano standardową chemioterapię (maksymalnie 3 wcześniejsze schematy) i które wcześniej nie były leczone pochodnymi platyny.	250
	Sacituzumab govitecan (IMMU 132) - skoniugowane przeciwciało przeciwko TROP2	Leczenie chorych na rozsianego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC), u których uprzednio zastosowano przynajmniej 2 linie leczenia choroby rozsianej.	500
	Inhibitory AKT (ipatasertyb, kapitasertyb)	Leczenie pierwszej linii chorych na rozsianego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) w skojarzeniu z paklitaksemem.	200
	Pertuzumab	Leczenie neoadjuwantowe dorosłych pacjentów chorych na HER2(+) raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią.	1 500
	Trastuzumab emtanzyna (T-DM1)	Leczenie chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego HER2(+) raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w skojarzeniu lub oddzielnie. Populację docelową stanowią pacjenci po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub rozsianej choroby lub, u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.	500
		Leczenie chorych na wczesnego HER2(+) raka piersi, poddanych wcześniej leczeniu przedoperacyjnemu z trastuzumabem i taksanem, u których nie uzyskano całkowitej remisji patologicznej.	1 200
	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Leczeniu pierwszej linii na rozsianego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC).	300
Inhibitory PI3KCA (alpelizyby)	Leczenie chorych na HR(+) HER2(-) rozsianego raka piersi z mutacją PI3KCA, u których doszło do progresji podczas leczenia IA (chore odporne na hormonoterapię).	1 000	
Rak gruczołu krokowego	Apalutamid	Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów w skojarzeniu z ADT z czasem podwojenia PSA (PSAdt) <10 m-cy.	500
Rak nerkowokomórkowy (RCC)	Niwolumab + Ipilimumab	Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych z jasnokomórkowym rozsialegim RCC z grupy pośredniego/wysokiego ryzyka, u których potwierdzono ekspresję PD-L1 ≥ 1%.	400
	Lenwatinib	W skojarzeniu z ewerolimusem leczenie dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy otrzymali już jedną linię terapii ukierunkowanej na czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (anty VEGF).	300
	Sunitynib	Leczenie adjuwantowe chorych na jasnokomórkowego RCC (S-Track Study).	700
Rak pęcherza moczowego	Pembrolizumab (opcjonalnie atezolizumab)	Leczenie dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem urotelialnym po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny lub u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną.	300
	Durwalumab	Leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka urotelialnego pęcherza, u których wystąpiła progresja choroby podczas lub po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	110
<b>łącznie</b>	<b>Wszystkie ww. leki</b>	<b>Wszystkie ww. wskazania</b>	<b>16 590</b>

Źródło: Opracowanie własne.

## 3.2. WSKAZANIA HEMATOONKOLOGICZNE

Estymacje liczebności populacji docelowych chorych kwalifikujących się do nowych terapii w zakresie 6 chorób hematologicznych uzgodnione zostały przy zastosowaniu metody delfickiej, analogicznie jak w przypadku 6 chorób nowotworowych. Również w tym przypadku zorganizowane zostało przez Uczelnię Łazarskiego spotkanie doradcze, podczas którego poddano dyskusji wartości, względem których pojawiały się rozbieżności pomiędzy ekspertami. Finalne oszacowania stanowiące wynik spotkania doradczego ekspertów zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 19.** Innowacyjne produkty lecznicze w 6 najczęściej diagnozowanych w Polsce chorobach hematologicznych, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego

Nowotwór	Lek	Wskazanie zarejestrowane/badane	
Przewlekła białaczka limfocytowa	Wenetoklaks	Leczenie chorych na PBL opornych na immunochemioterapię i inhibitory BCR.	160
	Ibrutynib	Leczenie pierwszej linii chorych na PBL z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53.	100
	Ibrutynib (opcjonalnie wenetoklaks + rytuksymab)	Leczenie chorych na PBL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia oraz chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie PBL.	1 300
	Moxetumomab (opcjonalnie wemurafenib)	Leczenie chorych na nawrotową lub oporną białaczkę włochatokomórkową (trzecia i dalsze linie).	30
Przewlekła białaczka szpikowa	Ponatynib	Leczenie PBS u chorych z mutacją T315I oraz z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem, niekwalifikujących się do allo-HCT.	150
Szpiczak plazmocytowy	Daratumumab (schemat trójlekowy DVd)	Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozowego, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i zakończyło się niepowodzeniem.	300
	Daratumumab (schemat D-VMP lub DRd lub D-VTD)	Leczenie chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytozowym.	400
	Daratumumab (schemat trójlekowy DRd)	Leczenie dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.	400
	Karfilzomib (schemat trójlekowy KRd)	Leczenie chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozowego.	250
	Karfilzomib (schemat dwulekowy KD)	Leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka u chorych, u których stosowano co najmniej jeden schemat leczenia.	250
	Iksazomib (schemat 3-lekowy IxaRd)	Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.	200
	Pomalidomib (schemat trójlekowy w skojarzeniu z bortezomibem)	Leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka u chorych, u których stosowano wcześniej lenalidomid.	150
	Elotuzumab (schemat 3-lekowy EloRd)	Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.	100
	Panobinostat (schemat trójlekowy PanoVd)	Leczenie chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozowego (trzecia i dalsze linie).	150
	Lenalidomid	Terapia podtrzymująca chorych na szpiczaka plazmocytozowego po przeszczepie autologicznych komórek macierzystych.	500



Nowotwór	Lek	Wskazanie zarejestrowane/badane	
Chłoniaki	Obinutuzumab	Leczenie chorych na opornego i nawrotowego chłoniaka grudkowego (FL).	100
		Leczenie 1 linii chłoniaka grudkowego (FL).	330
	Polatuzumab vedotin	Leczenie w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem chorych na opornego i nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (R/R DLBCL).	300
	Pembrolizumab (opcjonalnie niwolumab)	Leczenie dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (CHL) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) i leczeniu brentuksymabem, oraz pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do ASCT i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem.	150
	Akalabrutynib	Leczenie chorych na opornego/ nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka, którzy otrzymali przynajmniej jedną wcześniejszą linię leczenia.	200
	Chimerowe limfocyty T z receptorem CD19 (tisagenlecleucel, opcjonalnie axicabtagene ciloleucel)	Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego i opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), u których wystąpił nawrót choroby po ASCT lub niekwalifikujących do ASCT.	400
Ibrutynib (opcjonalnie lenalidomid)	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego MCL (druga i dalsze linie).	150	
Ostra białaczka limfoblastyczna	Ponatinib	Ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chrom. Filadelfia (Ph+ ALL) u chorych z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem, dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.	20
	Blinatumomab	Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku oporności na wcześniejszą terapię.	50
	Tisagenlecleucel	Leczenie dzieci i dorosłych chorych w wieku do 25 r.ż. z nawracającą lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (B-cell precursor ALL).	30
Ostra białaczka szpikowa (AML)	Midostauryna (opcjonalnie sorafenib)	Leczenia chorych na nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczką mieloblastyczną FLT3(+), NPM1(+).	60
	Enazydenib	Leczenie chorych na nawracającą lub oporną AML z mutacją IDH2.	30
<b>Łącznie</b>	<b>Wszystkie ww. leki</b>	<b>Wszystkie ww. wskazania</b>	<b>6 260</b>

Źródło: Opracowanie własne.



Nakłady na nowe leki przeciwnowotworowe oferujące istotną klinicznie wartość dodaną w leczeniu 6 najczęściej diagnozowanych guzów litych oraz 6 najczęściej diagnozowanych chorób hematologicznych zostały oszacowane (według przyjętej metodologii opisanej w rozdziale 2.4) na łączną kwotę **985 905 070 zł** w skali roku, przy założeniu jednoczesnego wprowadzenia wszystkich analizowanych technologii.

**Tabela 20.** Szacowana liczba chorych, którzy w okresie 2019-2021 będą wymagali innowacyjnych terapii przeciwnowotworowych, opisanych w niniejszym opracowaniu

Szacowana liczba chorych na 6 najczęściej diagnozowanych złośliwych guzów litych	16 590
Szacowana liczba chorych na 6 najczęściej diagnozowanych chorób hematologicznych	6 260
<b>Łącznie</b>	<b>22 850</b>

Źródło: Opracowanie własne.

**Tabela 21.** Leki finansowane w ramach analizowanych programów lekowych w 2018 r. oraz w ramach katalogu chemioterapii (dotyczy raka pęcherza moczowego ICD C67)

Nowotwór	Szacowana liczba pacjentów	Średni koszt leczenia/pacjenta/rok, w zł	Szacowany wpływ na budżet, w zł
Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego	2 670	40 146	107 189 820
Leczenie raka płuc	3 160	35 262	111 427 920
Leczenie raka piersi	8 450	50 014	422 618 300
Leczenie raka nerki	1 400	46 398	64 957 200
Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	500	33 870	16 935 000
Leczenie raka pęcherza moczowego**	410	26 158	10 724 780
<b>Razem guzy lite</b>	<b>16 590</b>	<b>38 641</b>	<b>641 054 190</b>
<b>HEMATOONKOLOGIA</b>			
Leczenie chłoniaków złośliwych	1 630	25 888	42 197 440
Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	150	89 990	13 498 500
Leczenie szpiczaka plazmocytozy	2 700	91 534	155 607 800
Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej	1 590	50 924	80 969 160
Leczenie ostrej białaczki szpikowej	90	55 088*	4 957 920
Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej	100	50 583	5 058 300
<b>Razem hematologia</b>	<b>6 260</b>	<b>55 088</b>	<b>344 850 880</b>

\*Brak danych, przyjęto średni koszt terapii/pacjenta/rok w hematologii

Źródło: Opracowanie własne.

**Tabela 22.** Estymacja łącznego kosztu rocznej terapii innowacyjnymi lekami przeciwnowotworowymi w 6 najczęściej diagnozowanych złośliwych guzach litych oraz w 6 najczęściej diagnozowanych chorobach hematologicznych

Nowotwór	Spodziewana liczba pacjentów	Średni koszt leczenia/pacjenta/rok, w zł	Spodziewany wpływ na budżet, w zł
Łącznie guzy lite	16 590	38 641	641 054 190
Łącznie hematologia	6 260	55 088	344 850 880
<b>Razem</b>	<b>22 850</b>	<b>46 865</b>	<b>985 905 070</b>

Źródło: Opracowanie własne.



Pomimo staranności analitycznej zachowanej w procesie przeprowadzania analizy, uzyskane oszacowania obarczone są kilkoma ograniczeniami, których uniknięcie nie było możliwe. Wyjaśnienie tych ograniczeń umieszczono poniżej.

1. Mimo dołożenia starań, aby uwzględnić w analizie wszystkie nierefundowane leki przeciwnowotworowe wnoszące kliniczną wartość dodaną w 12 analizowanych wskazaniach możliwe jest, że nie odnaleziono wszystkich opublikowanych doniesień dla nowych leków przeciwnowotworowych pozostających w III fazie badań.
2. W przypadku opublikowania w przyszłości nowych, negatywnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, zmieniających wnioskowanie dla któregośkolwiek z leków przyjętych do analizy, konsekwencją może być negatywna ocena leku równoznaczna z brakiem uzasadnienia dla refundacji.
3. Oszacowania liczebności populacji chorych, którzy będą kwalifikowali się do leczenia nierefundowanymi dotąd lekami przeciwnowotworowymi dokonano na podstawie metody delfickiej i konsensusu ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii i hematologii. Należy mieć na względzie, iż rzeczywiste wartości liczby chorych, którzy otrzymają wymienione terapie mogą się nieco różnić (nowe dane naukowe, poznanie nowych czynników predykcyjnych, kryteria ograniczające w opisach przyszłych programów lekowych).
4. Część leków ukierunkowanych molekularnie (tzw. celowanych) ujętych w analizie przed ich zastosowaniem wymaga oceny biomarkera u wszystkich chorych poddawanych kwalifikacji do leczenia (badanie genetyczne). Dodatkowe koszty związane z koniecznością wykonania badań genetycznych oceniających status danego biomarkera nie zostały uwzględnione w analizie.
5. Do prognozy przyjęto koszt terapii rocznej innowacyjnym lekiem przeciwnowotworowym oszacowany na podstawie średniego kosztu rocznej terapii przeciwnowotworowej objętej refundacją w 2018 r. Do kalkulacji przyjmowano dane na podstawie realizacji planu NFZ za 2018 r. Należy zaznaczyć, że rzeczywiste koszty niektórych terapii będą niższe ze względu na stosowanie poufnych mechanizmów zwrotu (tzw. *payback*) po przekroczeniu ustalonego poziomu wydatków NFZ w perspektywie roku, zawartych w umowach pomiędzy producentami a Ministerstwem Zdrowia.
5. W prognozie wydatków na leczenie ostrej białaczki szpikowej zastosowano średni koszt terapii przeciwnowotworowej/pacjenta w rozpoznaniu hematologicznym z uwagi na brak danych NFZ.



Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 r. w Polsce żyło około 990 tys. osób z chorobą nowotworową rozpoznaną w ciągu poprzedzających 15 lat, z czego 514 tys. z chorobą nowotworową rozpoznaną w ciągu poprzedzających 5 lat. Nowotwory złośliwe stanowią drugą przyczynę zgonów w naszym kraju. Rocznie diagnozuje się 164 tys. nowych zachorowań na nowotwory złośliwe (stan na 2016 r.) oraz odnotowuje się około 100 tys. zgonów z tego powodu. Obserwowane, niepokojące trendy zachorowalności i umieralności są determinowane m.in. strukturą wieku populacji oraz rosnącą ekspozycją polskiego społeczeństwa na czynniki rakotwórcze. W obliczu takich trendów zarówno szeroka edukacja społeczeństwa w zakresie zasad profilaktyki pierwotnej i wtórnej, jak i dostęp do nowoczesnego skutecznego leczenia odgrywają kluczowe role.

Podstawowymi metodami leczenia choroby nowotworowej są chirurgia, radioterapia i farmakoterapia. Jednak największą liczbę badań naukowych oraz najbardziej dynamiczny rozwój nowych technologii obserwujemy właśnie w przypadku farmakoterapii przeciwnowotworowej. Zapewnienie właściwego dostępu do nowoczesnych produktów leczniczych w świetle dynamicznego postępu medycyny stanowi ogromne wyzwanie ekonomiczne dla publicznego systemu ochrony zdrowia i wymaga systemowych działań planistycznych, wyprzedzających złożenie odpowiednich wniosków refundacyjnych przez producentów leków. Działania tego rodzaju prowadzone są przez resorty zdrowia w wielu krajach (np. English National Horizon Scanning Centre, Swedish Early Awareness and Alert System) i pozwalają na wcześniejsze uwzględnienie w priorytetach refundacyjnych najskuteczniejszych technologii przed dopuszczeniem ich do obrotu (analizy „horizon scanning”), odpowiednie przygotowanie budżetu na poziomie centralnym oraz optymalizację negocjacji z producentami leków już refundowanych. W Polsce analizy tego rodzaju dotąd przeprowadzane były bardzo rzadko.

Obecne opracowanie Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarzkiego stanowi próbę wyselekcjonowania najistotniejszych dla chorych nierefundowanych technologii lekowych w leczeniu 6 najczęściej diagnozowanych złośliwych guzów litych oraz 6 najczęściej diagnozowanych chorób hematoonkologicznych, a następnie oszacowania rocznych wydatków NFZ związanych z finansowaniem tych technologii. Jako najistotniejsze potraktowano technologie oferujące największą kliniczną korzyść dodaną względem aktualnego standardu postępowania. W pracach związanych z selekcją nierefundowanych technologii udział wzięli wybitni polscy klinicyści, którzy stosując metodę delficką dokonali także estymacji liczebności docelowych populacji chorych. Mając na względzie dynamiczny postęp w leczeniu nowotworów, w analizie przyjęto perspektywę 2019-2021, w związku z czym uwzględniono także leki jeszcze niedopuszczone do obrotu, dla których opublikowano przekonujące dowody naukowe.

Eksperti wyselekcjonowali do analizy 30 technologii lekowych (niektóre w kilku wskazaniach) dla łącznej grupy 16 590 chorych na najczęściej diagnozowane złośliwe guzy lite oraz 20 technologii lekowych (niektóre w kilku wskazaniach) dla łącznej grupy 6 260 chorych na najczęściej diagnozowane choroby hematoonkologiczne. Łączny koszt finansowania wyselekcjonowanych technologii lekowych dla 22 850 chorych oszacowany został na ponad 985 mln zł w skali roku. Należy jednak zaznaczyć, że rzeczywiste koszty większości terapii będą niższe ze względu na stosowanie poufnych mechanizmów zwrotu (tzw. *payback*) po przekroczeniu ustalonego poziomu wydatków NFZ w perspektywie roku, zawartych w umowach pomiędzy producentami a Ministerstwem Zdrowia.

Uzyskana w ramach analizy wartość ponad 985 mln zł nie będzie stanowiła dla NFZ kosztu inkrementalnego ze względu na wejście na rynek znacznie tańszych odpowiedników obecnie refundowanych leków biologicznych, których okres wyłączenia rynkowej zakończył się.

Efektywne kreowanie polityki lekowej przez ministra zdrowia wymaga stałych działań analitycznych i planistycznych, które pozwalałyby na opracowywanie projektów budżetu płatnika z uwzględnieniem najistotniejszych technologii medycznych, pozostających w fazie rejestracji lub których rejestracja jest planowana w najbliższym czasie. W przypadku kluczowych dla chorych terapii, działania te wymagają ścisłej współpracy ministra zdrowia z ministrem finansów, Narodowym Funduszem Zdrowia i środowiskiem ekspertów klinicznych, a także znacznie wyprzedzającej inicjatywy producentów leków w zakresie wnioskowania o refundację.





#### **Dr n. med. Aleksandra Lacko**

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce i drugą, po raku płuca, przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Stanowi on problem społeczny. Wyniki leczenia raka piersi w Polsce, w porównaniu do innych krajów Europy są znacząco gorsze.

W badaniu CONCORDE-3 (opublikowanym w 2018 r., dane z 2014 r.) wykazano, że 5-letnie przeżycia u chorych na raka piersi w Polsce wynoszą 76,5% i są o 5-7% mniejsze, niż w innych krajach europejskich. Gorsze wyniki stwierdzono tylko w trzech krajach: Słowacji (75,5% 5-letnich przeżyć w 2014 r.), Rumunii (74,8%) oraz Rosji (70,8%).

Przyczyną gorszych wyników leczenia jest zarówno brak jego koordynacji (niedostateczna liczba wyspecjalizowanych ośrodków – Breast Unit), jak i ograniczony dostęp do nowych terapii z powodu braku ich refundacji. Analizie poddano produkty lecznicze, których skuteczność albo już została wykazana w badaniach III fazy, a ich wyniki opublikowano (inhibitory CDK4/6, inhibitory PARP, atezolizumab w mTNBC), albo zaprezentowano niezwykle obiecujące wstępne wyniki. Należy podkreślić, że w przypadku wielu z poddanych analizie leków, znany jest wskaźnik predykcyjny umożliwiający selekcję chorych do leczenia. Wszystkie leki poddane analizie na podstawie wyników badań III fazy mają klinicznie istotną wartość (znaczące wydłużenie czasu do progresji choroby i/lub wpływ na przeżycia ogólne) w porównaniu do dostępnych obecnie terapii. W przypadku zaawansowanego raka piersi bez ekspresji receptorów hormonalnych i HER-2 (TNBC) opcje standardowego leczenia są ograniczone do mało skutecznej chemioterapii.

Oszacowania liczebności populacji chorych na zaawansowanego raka piersi dla analizowanych leków przeprowadzone były niezależnie od ograniczeń ekonomicznych. Możliwe ograniczenia populacji wynikają z dowodów naukowych.

#### **Dr n. med. Izabela Dębicka**

Rośnie zachorowalność na raka jelita grubego w Polsce, obecnie to około 18 tys. nowych zachorowań rocznie, z czego ok. 50% jest w stadium rozsiewu. Szacuje się, że w 2030 r. liczba zachorowań z powodu raka jelita grubego może się w Polsce zwiększyć do 27 tys. Jest to drugi najczęstszy nowotwór w Polsce, po raku płuca. W przeszłości 5-letnie przeżycia uzyskiwano jedynie u 25% pacjentów z tym nowotworem, jednak w latach 2010-2014 odsetek ten zwiększył się do około 50%, między innymi dzięki wprowadzeniu do leczenia kolejnych leków i kolejnych linii chemioterapii. W innych krajach Unii Europejskiej, np. w Norwegii 5-letnie przeżycia w raku okrężnicy uzyskuje się u około 67% chorych. W chorobie rozsianej przeżycia 5-letnie wynoszą ok. 11%. Oprócz kluczowej roli profilaktyki i wczesnej diagnostyki raka jelita grubego, istotna też jest możliwość zastosowania kolejnych linii leczenia systemowego, co pozwala wydłużyć czas do progresji choroby i przeżycie całkowite. Produkty lecznicze i populacje docelowe, które przyjęto do analizy zostały oszacowane dla chorych, dla których brak kolejnych linii leczenia w obecnym systemie albo są to chorzy z takimi zaburzeniami molekularnymi, u których dotychczas dostępne leki systemowe są już nieskuteczne lub rodzaj zaburzeń molekularnych powoduje wysoką dynamikę choroby. Oszacowana liczebność populacji chorych na raka jelita grubego dla analizowanych leków przeprowadzona była niezależnie od ograniczeń ekonomicznych.

#### **Dr n. med. Krzysztof Tupikowski**

W niniejszym opracowaniu uwzględniono 3 nowotwory urologiczne, tj. raka stercza, raka pęcherza moczowego oraz raka nerki. Nowotwory te zostały poddane analizie ze względu na swoją częstotliwość, tempo przyrostu liczby zachorowań, liczby aktualnie dostępnych metod leczenia oraz liczby potencjalnych nowych metod leczenia.

Rak stercza jest w Polsce drugim pod względem częstotliwości występowania nowotworem u mężczyzn, a w niektórych krajach rozwiniętych stał się już pierwszym. Można się więc spodziewać, iż także w Polsce stanie się on w niedługim czasie dominującą chorobą onkologiczną u mężczyzn. Ponadto, liczba dostępnych metod leczenia spowodowała znaczne

wydłużenie mediany życia chorych z rakiem stercza. Zaczyna się coraz częściej mówić o tym nowotworze jako o chorobie przewlekłej. Ten stan epidemiologiczny powoduje, iż rak stercza jest istotnym obciążeniem dla budżetu NFZ, a także całej gospodarki Polski. To powoduje, iż pilnym staje się oszacowanie wpływu potencjalnych nowych leków na budżet płatnika publicznego w skali kraju.

W 2006 r. doszło do rewolucji w leczeniu raka nerki. Wtedy to do leczenia wprowadzono pierwszy inhibitor kinaz tyrozynowych. Od tego czasu zarejestrowano przynajmniej 9 innych substancji, także z innych klas jak inhibitory mTOR, przeciwciała anti-VEGFR oraz pierwszy inhibitor punktu kontrolnego. Spowodowało to wydłużenie mediany przeżycia chorych z rozsia- nym rakiem nerki z około 6-11 miesięcy do aż nawet 5 lat w najlepszych ośrodkach na świecie. Pomimo, iż liczba chorych z tym nowotworem jest relatywnie nieduża, to ilość potencjalnych linii leczenia, możliwość sekwencjonowania terapii, możliwość reintrodukcji wcześniej stosowanych substancji lub substancji z tej samej grupy i wydłużająca się długość życia chorych powodują, iż koszty leczenia tej grupy pacjentów rosną bardzo szybko. To z kolei powoduje znaczne obciążenie dla publicznego systemu ochrony zdrowia oraz całej gospodarki.

Rak pęcherza moczowego z kolei jest nowotworem, w leczeniu którego od czasu wprowadzenia do leczenia systemowego cisplatyny w latach 70. XX w., nie odnotowano istotnego postępu. Ten fakt oraz widoczny znaczny wzrost liczby zachorowań powodują, iż prowadzi się aktualnie intensywne badania nad nowymi substancjami. Wydaje się, że niektóre z nich mogą wkrótce wejść do codziennej praktyki klinicznej.

W kolejnych latach można się spodziewać rejestracji wielu nowych produktów leczniczych w leczeniu wszystkich ww. nowotworów. Wymaga to pilnego oszacowania skali potencjalnych wydatków i przygotowania na nie płatnika. Większość nowych leków cechuje się albo wyższą skutecznością od dotychczas stosowanych, albo lepszym profilem bezpieczeństwa, albo skutecznością w nowej sytuacji klinicznej. Część z tych leków jest już zarejestrowana w Unii Europejskiej, jednak nadal nie jest refundowana w Polsce lub też refundacja jest bardzo zawężona. To istotny czynnik powodujący ograniczenie skuteczności leczenia chorych na nowotwory w Polsce.

Szacując ewentualne koszty terapii nowoczesnymi lekami należy wziąć pod uwagę ograniczenia. Prawdopodobnie nie ma kraju na świecie, który może pozwolić sobie na refundację wszystkich potencjalnych metod leczenia dla swoich chorych obywateli. Dlatego też należy powyższą analizę potraktować jako wstęp do wypracowania nowego mechanizmu regularnej wczesnej oceny substancji, które potencjalnie mogą się stać lekami refundowanymi. Taka regularna ocena nowych istot- nych leków pozostających jeszcze w fazie rejestracji powinna stać się ważnym narzędziem dla resortu zdrowia (w tym Ko- misji Ekonomicznej), wspomagającym kreowanie polityki lekowej państwa. Obecny mechanizm oceny substancji leczniczej *ex post*, czyli dopiero po wprowadzeniu leku na rynek i po złożeniu wniosku refundacyjnego przez firmę farmaceutyczną, uniemożliwia skuteczne planowanie i przygotowanie budżetu płatnika, a w konsekwencji może opóźnić udostępnienie chorym nowej skutecznej terapii.

Odsunięcie w czasie decyzji o refundacji może powodować pozorne oszczędności, jednak równocześnie zmniejsza pro- duktywność chorych obywateli, zwiększa wydatki Zakładu Ubezpieczeń Społecznych oraz powoduje niewymierne straty na polu rodzinnym, społecznym oraz wielu innych. Moim zdaniem zatem obowiązujący w Polsce system jest nieefektywny ekonomicznie i dlatego należy rozważyć systemowe wykorzystanie planowania i symulacji scenariuszy refundacyjnych wyprzedzających złożenie przez producentów stosownych wniosków refundacyjnych.

**Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**

Chłoniaki stanowią większość nowotworów układu limfoidalnego obok przewlekłej białaczki limfocytowej i szpiczaka pla- zmocytowego, z których ponad połowę stanowią chłoniaki agresywne z limfocytów B. Aktualnie, optymalnym leczeniem chorych na chłoniaki agresywne z limfocytów B jest immunochemioterapia zawierająca przeciwciała anti-CD20 oraz che- mioterapia wielolekowa o intensywności w pewnym stopniu uzależnionej od rodzaju chłoniaka – np. najbardziej inten- sywna chemioterapia jest stosowana w przypadku chłoniaka Burkitta, pierwotnego chłoniaka śródpiersia oraz chłoniaka

limfoblastycznego, a najmniej intensywne leczenie w warunkach ambulatoryjnych jest właściwe w przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B inaczej niesprecyzowanego (DLBCL NOS).

Standardowe leczenie pierwszej linii chorych na chłoniaki agresywne (R-CHOP) jest wysoce skuteczne i umożliwia trwałe wyleczenie ponad 50% chorych, jednak w około 30% przypadków występują nawroty choroby lub pierwotna oporność. W przypadku nawrotu choroby podatnego na dalszą chemioterapię, około połowa chorych uzyskuje długotrwałe przeżycie bez objawów choroby w wyniku chemioterapii w wysokich dawkach i autotransplantacji komórek krwiotwórczych. W pozostałych przypadkach, kiedy ta procedura nie może być wykonana lub jest nieskuteczna, rokowanie jest bardzo złe. Jednym z większych sukcesów ostatnich lat jest opracowanie, zarejestrowanie i udostępnienie komercyjnie metody modyfikacji genetycznej limfocytów T pacjenta, która prowadzi do ekspresji receptora dla antygeny powszechnie występującego na komórkach chłoniaka, w tym przypadku, antygeny CD19. Limfocyty CART są zdolne do eliminacji komórek chłoniaka także w sytuacji oporności na dotychczasowe leczenie i znacznego zaawansowania. Częstość całkowitych remisji przekraczająca 50% oraz czas ich trwania ponad 12 m-cy stanowią postęp dotychczas niespotykany w przypadku żadnego innego leczenia ratunkowego. Leczenie to powinno być dostępne dla wszystkich chorych, u których dochodzi do nawrotu chłoniaka agresywnego w przypadku niepowodzenia metody autotransplantacji komórek krwiotwórczych lub kiedy nie może być ona zastosowana.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) jest szczególną postacią chłoniaka agresywnego z limfocytów B, w którym występuje znaczna skłonność do nawrotu choroby i co do którego, stosowane obecnie metody leczenia, jakkolwiek umożliwiają długotrwałe przeżycie, nie umożliwiają wyleczenia. Wprowadzenie do leczenia chorych na nawrotową postać MCL inhibitorów kinazy Brutona zmieniło rokowanie u tych chorych i umożliwiło długotrwałe przeżycie bezobjawowe u ponad połowy pacjentów w tej sytuacji, po zastosowaniu samej monoterapii inhibitorem.

Przeciwciała anti-PD1, których zastosowanie radykalnie zmieniło rokowanie u chorych na szereg nowotworów litych, są także wysoce skuteczne w przypadku nawrotowego i opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina. Skuteczność leczenia standardowego w tym rozpoznaniu, które dotyczy głównie, ale nie wyłącznie, ludzi młodych jest wysoka i wynosi 65-70% wyleczeń w pierwszej linii, jednak w przypadku oporności na leczenie początkowe, szanse wyleczenia są znikome. Przeciwciała anti-PD1 stosowane w sekwencji lub łącznie z przeciwciałem sprzężonym z toksyną mikrotubul – brentuksymab wedotin, wykazują wysoką skuteczność i umiarkowaną toksyczność, co daje realną możliwość wyleczenia choroby nawet bez zastosowania allotransplantacji komórek krwiotwórczych, która jest obciążona znacznym ryzykiem powikłań śmiertelnych.

Przedstawione oszacowanie wielkości populacji chorych na chłoniaki, którzy są kandydatami do innowacyjnych metod leczenia (CART, inhibitory kinaz, przeciwciała anti-PD1) jest oparte o wskazania wynikające z prospektywnych badań kontrolowanych i nie jest w żaden sposób uzależnione od ewentualnej dostępności środków na cele refundacyjne.

**Prof. dr hab. n. med. Iwona Hus**

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęstszą białaczką diagnozowaną u osób dorosłych w społeczeństwach półkuli zachodniej. W większości chorych CLL ma przebieg indolentny, trwający wiele lat, ale jest populacja pacjentów, u których choroba przebiega agresywnie i ich czas przeżycia jest krótki pomimo intensywnego leczenia. Wiadomo, że do czynników związanych z agresywnym przebiegiem CLL należą: obecność delekcji 17p/mutacji TP53 oraz brak mutacji genów dla części zmiennej łańcuchów lekkich immunoglobulin (IGVH). Jest również grupa chorych, u których obserwuje się oporność lub krótki czas trwania odpowiedzi na leczenie pomimo braku poznanych dotychczas niekorzystnych czynników prognostycznych. Rokowanie tych chorych jest bardzo niekorzystne. Wyniki stosowanych wcześniej standardowo w leczeniu CLL chemioterapii oraz chemioimmunoterapii z przeciwciałami anti-CD20 u chorych na tzw. „CLL złego rokowania” są złe i do niedawna nie było dla tych pacjentów skutecznych opcji leczenia. Jedyną szansę na poprawę rokowania i uzyskanie wyleczenia stanowiła allogeniczna transplantacja szpiku, obciążona licznymi poważnymi działaniami niepożądanymi i w związku z czym często niemożliwa do wykonania z racji starszego wieku większości chorych. Niewątpliwym przełomem w terapii CLL, szczególnie w odniesieniu do chorych na „CLL wysokiego ryzyka” było wprowadzenie nowych terapii celowanych lekami drobnocząsteczkowymi. Mechanizm ich działania jest zupełnie inny niż konwencjonalnej chemioterapii

i polega na hamowaniu szlaków molekularnych istotnych dla przeżycia i proliferacji komórek białaczkowych. Dwie grupy leków, czyli leki hamujące przewodzenie sygnału przez receptor limfocytu B (B-cell receptor, BCR), do których należą inhibitor kinazy Brutona, idelizyb i inhibitor kinazy 3 fosfatydoinoazytolu oraz inhibitor antyapoptotycznego białka Bcl-2 wenetoklaks zostały w ostatnich latach wprowadzone do leczenia CLL, wpływając na istotną poprawę rokowania chorych i zmianę standardów leczenia. Leki te są stosowane doustnie i cechują się dobrą tolerancją, co ma szczególne znaczenie dla osób starszych, które stanowią większość chorych na CLL. Niestety dostępność do tych cząsteczek dla chorych na CLL w Polsce jest bardzo ograniczona, co sprawia, że jest to zdecydowanie „niezaspokojona potrzeba medyczna”.

Wskazania, które ocenialiśmy nie są refundowane w Polsce, oprócz możliwości zastosowania wenetoklaksu u chorych z delecją 17p/mutacją TP53 z opornością na ibrutynib (refundacja od stycznia 2019 r.).

### **Prof. dr hab. n. med. Andrzej Hellmann**

Chociaż przewlekła białaczka szpikowa zaliczana jest do chorób rzadkich (zachorowalność 1 przypadek na 100 tys. mieszkańców rocznie) to jednak ze względu na fakt, że dotyczy ona z reguły ludzi młodych i do niedawna rokowanie było bardzo złe (średni czas przeżycia ok. 3 lat) od dawna budziła szczególną troskę hematologów. Wraz z wprowadzeniem terapii celowanej na początku XXI w. rokowanie bardzo się zmieniło, co powoduje, że chorobowość obecnie istotnie się zwiększyła (w tej chwili w Polsce leczymy 2 500-3 000 chorych z tym rozpoznaniem).

Obecnie mamy szeroką dostępność leków generycznych imatynibu, które stanowią I linię leczenia i nie generują wysokich kosztów. U około 40% chorych leczenie to po pewnym czasie przestaje być skuteczne (oporność pierwotna bądź wtórna) i wtedy jest konieczne zastosowanie leków II rzutu (II generacji). Istnieją programy lekowe dla wszystkich 3 zarejestrowanych leków II generacji, a mianowicie: nilotynibu, dasatynibu i ostatnio również bosutynibu.

U około 10% chorych leczenie lekami II generacji może okazać się nieskuteczne i od paru lat w większości krajów dostępny jest lek III generacji – ponatynib. Ta sytuacja dotyczy przede wszystkim chorych z mutacją T315I genu BCR/ABL. W chwili obecnej podana liczba 150 chorych wynika z właściwego oszacowania problemu i nie została ograniczona ze względów finansowych. Prawdopodobnie w ciągu najbliższych 2-3 lat ta liczba nie wzrośnie.

### **Prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska**

Do analizy przyjęto następujące nierefundowane leki, do których dostęp dla chorych na szpiczaka plazmocytozy należy uznać za wysoce istotny.

Daratumumab: pierwsze przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi CD38 obecnemu na komórkach szpiczakowych, które uzyskało rekomendację FDA w roku 2015, a EMA w roku 2016. Lek prezentuje unikalny mechanizm działania. W badaniach III fazy w skojarzeniu z lenalidomidem bądź bortezomibem wykazał niezwykłą skuteczność u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy, zmniejszając ryzyko progresji choroby lub zgonu o około 70% (HR=0,30). Szacując liczbę chorych, która mogłaby być leczona daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd), to w drugiej linii leczenia wynosiłaby 50-60 chorych, a w trzeciej i czwartej 150-200.

Karfilzomib to inhibitor proteasomu drugiej generacji, który otrzymał rekomendację EMA w roku 2015 na podstawie wyjątkowo korzystnych wyników randomizowanego badania „ASPIRE”, wykazując po raz pierwszy wśród nowych leków PFS dłuższy niż dwa lata (26 miesięcy). Proponowany przez producenta program lekowy dla bardzo zawężonej grupy chorych (z uwagi na ograniczenia ekonomiczne), zaopiniowany pozytywnie przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, powinien być dostępny bez zbędnego przedłużania czasu, gdyż dotyczy tylko niewielkiej grupy chorych kwalifikujących się do HDT i transplantacji komórek krwiotwórczych, którzy nie odpowiedzieli na terapię pierwszej linii zawierającej bortezomib i IMiDs (talidomid, lenalidomid). Odsetek chorych, którzy nie odpowiedzieli na pierwszą linię leczenia nie przekracza 10%, a więc przy zastosowaniu takiego zawężenia byłaby to grupa 30-50 osób.

Iksazomib to inhibitor proteasomu trzeciej generacji, drugi doustny lek stosowany w terapii opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, dopuszczony do leczenia szpiczaka przez EMA w roku 2016. W skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IRd) stanowi pierwszy doustny protokół nowoczesnego leczenia szpiczaka do stosowania ambulatoryjnego. Dawkowanie doustne iksazomibu jeden raz w tygodniu jest niezwykle wygodne dla pacjenta, a także tańsze dla systemu opieki zdrowotnej bez konieczności hospitalizacji pacjenta. Przewidywana liczba chorych w oparciu o proponowany program lekowy to 120-140 chorych rocznie. Lek w schemacie IRd przeznaczony byłby dla chorych z aberracjami cytogenetycznymi zaliczanymi do grupy wysokiego ryzyka, tj. z delecją 17p, translokacją (4;14) i translokacją (14;16), a więc dla grupy z najbardziej niekorzystnym rokowaniem, która kwalifikowałaby się do leczenia z lenalidomidem i deksametazonem.

Panobinostat to pierwszy lek doustny stosowany w szpiczaku z grupy inhibitorów deacetylaz histonowych, dopuszczony przez EMA w roku 2015 do leczenia chorych, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Panobinostat wykazuje silny synergizm z bortezomibem dzięki komplementarnym mechanizmom działania, stąd można wnioskować, że zmniejszy ryzyko rozwoju oporności na bortezomib i przywróci wrażliwość w przypadku istniejącej oporności na ten lek. W badaniu III fazy (PANORAMA-1) wykazano, że mediana PFS dla skojarzenia panobinostatu z bortezomibem i deksametazonem wyniosła 12,5 mies. w porównaniu do ramienia bortezomib + deksametazon, gdzie mediana PFS wyniosła 4,7 mies. Liczbę potencjalnych pacjentów szacuję na 120-150.

Elotuzumab to drugie przeciwciało monoklonalne w leczeniu szpiczaka, skierowane przeciwko antygenowi SLAMF7, które uzyskało rekomendację EMA w tym samym roku co daratumumab (2016) w oparciu o wyniki badania „Eloquent-2”, w którym stosowany był elotuzumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, a mediana PFS wyniosła 19,4 mies. w porównaniu do 14,9 mies. w grupie kontrolnej otrzymującej lenalidomid i deksametazon. Szacuje się, że byłby to lek stosowany w trzeciej linii leczenia u około 100-120 chorych.

Wszystkie z powyższych leków zaaprobowanych przez FDA i EMA charakteryzuje odmienny, unikalny mechanizm działania, co powoduje, że łącząc je między sobą uzyskuje się znaczny synergizm działania i jeszcze lepsze wyniki niż w badaniach rejestracyjnych. Byłoby zatem najlepiej gdyby te wszystkie leki były dostępne dla opornych/nawrotowych chorych, ale przede wszystkim dla tych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym. W wyborze odpowiedniego leku kierujemy się nie tylko stanem pacjenta, ale także chorobami współistniejącymi oraz toksycznością leczenia. Wiadomo, że nie wszystkie nowe leki są do zastosowania u każdego chorego, trzeba m.in. brać pod uwagę choroby serca i układu krążenia czy niewydolność nerek, co u starszych chorych nie jest rzadkością. Brak ogólnopolskiego rejestru chorych na szpiczaka plazmocytoowego utrudnia właściwe szacunki, gdyż nie dysponujemy dokładnymi danymi w zakresie liczby chorych w Polsce otrzymujących drugą, trzecią, czwartą czy kolejną linię leczenia. Szacujemy, że drugą linię leczenia otrzymuje obecnie ok. 1 200-1 400 chorych, jednak precyzyjne określenie liczby chorych otrzymujących dalsze linie jest bardzo trudne.

Obecnie w badaniach klinicznych, leki zarejestrowane kilka lat temu do leczenia opornych lub nawrotowych postaci szpiczaka, przesuwa się do wcześniejszych linii leczenia, tj. do drugiej, a nawet pierwszej, bo wtedy wyniki leczenia są najlepsze. Oczywiście jestem świadoma kosztów leczenia najnowocześniejszymi częściami, dlatego uważam, że płatnik powinien płacić za skuteczność (wydłużenie czasu PFS) i jakość leczenia. Do ustalenia z firmami farmaceutycznymi jest jak podzielić różne instrumenty ryzyka z płatnikiem. Niestety, w przypadku szpiczaka plazmocytoowego nie możemy jeszcze mówić o wyleczeniu tej choroby, ale o znaczącym wydłużeniu czasu wolnego od progresji choroby (PFS). Droga do wyleczenia wiedzie też przez wydłużenie PFS, a wszystkie te najnowsze leki wydłużają PFS w porównaniu do leczenia standardowego.



**Beata Ambroziewicz,  
prezes Polskiej Unii Organizacji Pacjentów,  
wiceprezes Fundacji Wygramy Zdrowie**

Merytoryczna dyskusja i poszukiwanie konstruktywnych rozwiązań w zakresie poprawy dostępu do innowacyjnych terapii onkologicznych są niezwykle potrzebne i wymagają współpracy wszystkich zainteresowanych stron: pacjentów, ekspertów, klinicystów i decydentów. Raport „Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów” w przejrzysty i przystępny sposób przedstawia analizę sytuacji wyjściowej, przegląd dostępności nowych terapii wraz z oszacowaniem budżetu, który pozwalałby na refundację tychże leków dla polskich pacjentów, zgodnie z obecnie funkcjonującym systemem refundacji.

Onkologia, jako jeden z kluczowych i priorytetowych obszarów ochrony zdrowia, wymaga zdecydowanych działań, zmierzających do poprawy zarówno odsetka 5-letnich przeżyć, odsetka wyleczeń i remisji, jak i jakości życia chorych, z utrzymaniem ich samodzielności i sprawności. Żadnego państwa na świecie nie stać w tej chwili na nieskuteczne leczenie, ponieważ koszty pośrednie, straty ekonomiczne i społeczne są gigantyczne, wielokrotnie przewyższają bezpośrednie wydatki związane z terapią. Jednocześnie warto podkreślić, że leczenie chorych na raka nie jest możliwe bez zaangażowania państwa zarówno poprzez rozwiązania organizacyjne (np. koordynacja opieki), jak i prokościowe (np. standardy diagnostyki, dostęp do certyfikowanych badań patomorfologicznych, molekularnych) oraz refundacji technologii lekowych i nielekowych. Zarówno koszt, jak i dostępność terapii onkologicznych jest barierą nie do przejścia dla większości chorych i ich rodzin, dlatego nie może pozostawać w sferze wydatków prywatnych, powodując narastające wykluczenie i zwiększenie nierówności społecznych i ekonomicznych polskich obywateli.

Jestem głęboko przekonana, że bazując na rzetelnych dowodach naukowych i klinicznych oraz analizach ekonomicznych, nasze państwo jest w stanie aktywnie inwestować w zdrowie Polaków i wdrażać skuteczne leczenie nowotworów, co przyczyni się nie tylko do poprawy poczucia bezpieczeństwa i zaopiekowania przez pacjentów, ale realnie przedłuży ich życie, pozwoli na kontynuację lub powrót do pracy oraz inne formy zaangażowania społecznego. Obecnie dostępnych jest wiele mechanizmów refundacji, które pozwalają nie tylko na monitoring efektów terapii, ale także płacenie oparte na efektach zdrowotnych, co powoduje, że proces ten może być transparentny i w pełni weryfikowalny. Pacjenci z rakiem, ze względu na specyfikę tej choroby, nie mogą czekać, dlatego odraczanie decyzji lub bardzo fragmentaryczne włączanie terapii do refundacji powoduje, że odnoszą oni niewystarczające efekty terapeutyczne lub nie odnoszą ich wcale i nie doczekują leczenia. Czas, aby polityka państwa traktowała zdrowie społeczeństwa jako jego najcenniejszą wartość, która przekłada się na wszystkie inne dziedziny i obszary życia i gospodarki.

**Katarzyna Lisowska,  
liderka internetowych grup wsparcia pacjentów z mielofibrozą i przewlekłą białaczką limfocytową,  
współzałożycielka Stowarzyszenia HEMATOONKOLOGICZNI**

Raport „Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów PROGNOZA 2019-2021” jest opracowaniem, które w sposób całościowy i perspektywiczny analizuje koszty związane z planowaniem refundacji innowacyjnych terapii. Jest to niezwykle istotne i konieczne w dobie szybkiego, dynamicznego postępu w tej dziedzinie medycyny, pojawianiu się coraz to nowych, bardziej efektywnych, często przełomowych, ale też bardzo drogich terapii, na których wprowadzenie trzeba przewidzieć i zabezpieczyć odpowiednie kwoty. Jestem przekonana, że bez określenia i stworzenia takiego budżetu refundacji nie mamy szans na dogonienie Europy i świata w dostępie do nowoczesnych leków, a nasi chorzy będą nadal pacjentami wykluczonymi.

Jako liderkę organizacji pacjentów hematoonkologicznych, cieszy mnie fakt, że raport uwzględnia też potrzeby lekowe chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, dla których farmakoterapia jest podstawą leczenia. Jak wiemy przeszczepy są możliwe do przeprowadzenia tylko u pacjentów w dobrym stanie ogólnym zdrowia, a do tego, aby przyniosły oczekiwany efekt potrzebne są też terapie pomostowe, a także wzmacniające, przedłużające działanie tego zabiegu. Odkrycia w zakresie hematoonkologii są też awangardą innowacji w nowoczesnej onkologii, leczeniu guzów litych. Warto wspo-



mnieć o takich przełomowych lekach jak imatynib, który jest od lat standardem w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową i chorych na GIST, i doczekał się już generyków. Pacjenci leczeni tym lekiem są przykładem opłacalności zastosowania innowacyjnego leczenia, większość z nich żyje i pracuje, nawet po odstawieniu leczenia i co warto podkreślić, nie jest obciążeniem dla budżetu państwa. Wśród leków poddanych analizie, w raporcie są też najnowsze, niosące nadzieję na przełomowe terapie, jak CAR-T w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej czy wentetoklas w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, stosowane już z powodzeniem u pacjentów poza granicami Polski. Efektywność niektórych z tych nowoczesnych terapii jest też znana polskim chorym, którzy mieli szczęście zakwalifikować się do badań klinicznych.

Fakt, że wreszcie zaczęliśmy liczyć, planować, stawiać na jakość, płacić za efekt leczenia, napawa optymizmem, że coś się wreszcie zmieni w polskiej polityce lekowej, a takie analizy jak Raport „Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów PROGNOZA 2019-2021” dają rzetelną, naukową podstawę do takich działań. Dają też merytoryczną wiedzę nam, liderom organizacji pacjentów, tak nam potrzebną, by czuć się partnerami w rozmowach z decydentami. Jak przydatna jest taka wspólna perspektywiczna, uporządkowana praca nad wprowadzaniem innowacyjnych leków, pokazuje choćby lipcowa lista refundacyjna. Nasze małe działania planistyczne, zakładające wprowadzenie 5 leków hematologicznych, przy pomocy krajowej konsultant i zaangażowaniu pracowników Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji MZ sprawiły, że 4 z nich zostały objęte refundacją. Sukces jest możliwy, gdy się go zaplanuje.

**Anna Kupiecka,**  
**prezes Fundacji Onkocafe**

Raport „Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów” w mojej ocenie jest niezmiernie istotnym elementem budowania rzetelnej i użytecznej wiedzy dla organizacji pacjenckich. Dzięki tego rodzaju opracowaniom eksperckim mamy możliwość edukacji pacjentów w zakresie nowych terapii lekowych. Zyskujemy również narzędzie, oparte na wiarygodnych danych, wspierające dialog z decydentami systemu ochrony zdrowia, mający na celu poprawę leczenia pacjentów onkologicznych w Polsce. Jestem przekonana, że wzorem rozwiązań wspomnianej w raporcie Szwecji czy Anglii, również w Polsce możliwe jest planowanie polityki lekowej państwa oraz związanych z tym wydatków NFZ w oparciu o długoterminową perspektywę, uwzględniającą nie tylko obecnie dostępne terapie, ale również te, które są na zaawansowanym etapie prac badawczo-naukowych. Dane zgromadzone w raporcie mogą służyć decydentom do długoterminowego zaplanowania i zagwarantowania budżetu na refundację z uwzględnieniem nadchodzących terapii, co z kolei pomoże zapewnić stabilność i standardy leczenia onkologicznego polskich pacjentów, zgodne z najnowszą wiedzą medyczną.

**Aleksandra Rudnicka,**  
**rzecznik Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych,**  
**redaktor naczelna „Głosu Pacjenta Onkologicznego”,**  
**członek Krajowej Rady ds. Onkologii**

Raport „Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów PROGNOZA 2019-2021” jest niezwykle przydatnym narzędziem w kształtowaniu polityki lekowej państwa. Jest to narzędzie z zakresu analizy *horizon scanning*, sprawdzone już i stosowane z powodzeniem w innych krajach. O potrzebie przeprowadzenia takiej perspektywicznej, całościowej analizy potrzeb i kosztów nowoczesnych terapii wskazywali od kilku lat zarówno onkolodzy kliniczni, decydenci i liderzy organizacji pacjentów, jak i producenci leków. Słowem, wszyscy zainteresowani uporządkowaniem i kapitałowym zabezpieczeniem procesu refundacji leków, a zwłaszcza refundacji innowacyjnych, efektywnych, ale też niezwykle drogich terapii.



Farmakoterapia, obok chirurgii i radioterapii, jest jedną z głównych metod leczenia pacjentów z guzami litymi, a dla chorych na nowotwory układu krwiotwórczego jest metodą podstawową, obok przeszczepów, którym mogą być poddani jedynie pacjenci w dobrym ogólnym stanie zdrowia. Dostęp do skutecznych leków jest więc dla pacjentów onkologicznych szansą na wyleczenie lub przedłużenie życia lub na długotrwałą remisję choroby. Specyfika innowacyjnych terapii, często polegających na kojarzeniu kilku cząsteczek i sekwencyjnym podawaniu leków sprawia, że nowotwory nawet w zaawansowanym stadium stają się chorobami przewlekłymi, czego przykładem jest choćby rak płuca, w którym pięcioletnie przeżycia stają się powszechne. W nowotworach układu krwiotwórczego, np. w przewlekłej białaczce szpikowej czy limfocytowej, mamy już leki, które doprowadzają do tzw. choroby resztkowej i po określonym czasie mogą być odstawione. W dodatku nowoczesne terapie, często w postaci tabletek czy podskórnych iniekcji, mające mniej działań niepożądanych, pozwalają większości pacjentów na leczenie w trybie ambulatoryjnym, na prowadzenie normalnego życia, na pełnię ról rodzinnych i społecznych, na pracę. Wszystko to jest nie tylko korzyścią dla pacjenta i jego rodziny, ale przekłada się też na zmniejszenie kosztów pośrednich leczenia, i jak potwierdzają analizy ekonomiczne, jest inwestycją, a nie kosztem dla państwa.

Raport przedstawia szerokie spektrum właśnie takich nowoczesnych technologii lekowych (dla 12 najczęściej występujących nowotworów onkologicznych i hematoolkologicznych), będących aktualnie w procesie rejestracji przez FDA czy EMA, czy też niedawno zarejestrowanych lub będących na ostatnim etapie badań klinicznych. Wśród technologii lekowych uwzględnionych w analizie jest np. niezwykle obiecująca i droga terapia CAR-T. W opracowaniu znajdziemy też skrótkowe uzasadnienie rejestracji leków. Co ważne, są to leki o sprawdzonej efektywności, np. takie, których mediana przeżycia przewyższa minimum o pół roku dotychczas stosowane terapie. Jest to istotne, zwłaszcza w dobie, kiedy wreszcie zaczynamy oceniać jakość leczenia w powiązaniu z jego wartością i poszukujemy jej wskaźników. Autorzy raportu na podstawie danych z NFZ i informacji uzyskanych od ekspertów, oszacowali również przewidywaną liczbę chorych, dla których wskazane są powyższe terapie. Zgromadzenie tych danych pozwoliło na stworzenie rocznej prognozy kosztów nowych leków dla najczęstszych nowotworów.

Raport daje więc rzetelną, merytoryczną podstawę zarówno medyczną, jak i ekonomiczną do racjonalnego planowania procesu refundacji leków i do unowocześnienia oraz rozszerzenia naszych programów lekowych, tak aby dorównywały europejskim standardom i nie wykluczały pacjentów, tym bardziej, że postęp w rozwoju nowych technologii lekowych, a zwłaszcza w zakresie onkologii, jest niezwykle szybki. Choć z satysfakcją możemy stwierdzić, że niektóre z analizowanych w Raporcie terapii, takich jak np. blincyto w ostrej białaczce limfoblastycznej, znalazły się na lipcowej liście refundacyjnej – także dzięki staraniom organizacji pacjentów – to jednak większość innowacyjnych leków czeka nadal na refundację.

W Raporcie niestety nie ma kosztów diagnostyki, a także kosztów badań minimalnej choroby resztkowej, które aktualnie stanowią istotną część kosztów procesu terapeutycznego z zastosowaniem innowacyjnych terapii. Marzy się nam, aby obok rubryki „szacowany wpływ na budżet”, pojawiła się też rubryka „szacowane straty budżetu z powodu nie wprowadzenia terapii”. Nie jest to, co prawda, przedmiotem tej analizy, ale w pełni pokazałoby opłacalność nowoczesnych terapii i z pewnością przekonałoby decydentów o korzyściach, jakie odnosi budżet państwa z ich wprowadzania.

Na koniec pytania, które stawia sobie chyba każdy po przeczytaniu Raportu. Czy oszacowana przez ekspertów łączna roczna kwota 985 mln jest możliwa do zainwestowania w zdrowie obywateli przez państwo, które dołączyło do grona liderów europejskiej gospodarki i którego rząd uznał zdrowie za priorytet swojej polityki? Czy prognozowanie kosztów technologii lekowych i ustanowienie gwarantowanego budżetu ich finansowania powinno być stałym elementem naszej polityki lekowej? Dla mnie są to pytania retoryczne.

**Krystyna Wechmann,  
prezes Federacji Stowarzyszeń Amazonki**

Jako przedstawicielka Federacji Stowarzyszeń Amazonek, od lat działająca na rzecz poprawy opieki nad chorymi z rakiem piersi w Polsce, uważam, że przedstawiona w raporcie analiza i prognoza kosztów leczenia najczęściej występujących w Polsce nowotworów, powinna stać się dla decydentów w ochronie zdrowia bazą do stworzenia strategii finansowania takiego leczenia, które wpłynie na poprawę wskaźników długości życia z chorobą w dobrej jakości oraz zmniejszenie śmiertelności z powodu chorób nowotworowych.

Rak piersi to najczęstsza przyczyna chorób onkologicznych wśród kobiet. Niepokojący jest również fakt, że w przeciwieństwie do innych krajów europejskich, w Polsce obserwuje się wzrost śmiertelności z powodu tego nowotworu. Dlatego niezbędne jest wdrożenie długofalowych działań, które odwrócą ten trend.

Raport pokazuje, jakie są możliwe terapie i jak wygląda ich status refundacyjny. Jak wynika z analizy, w przypadku wczesnego HER2-ujemnego raka piersi standard leczenia w Polsce nie odbiega od standardu europejskiego, ale niestety już w przypadku bardziej agresywnego typu, jakim jest wczesny HER2 dodatni typ raka, wciąż czekamy na dostęp do tzw. podwójnej blokady. Wielkim wyzwaniem dla polskiego systemu jest też podejście do leczenia chorych z zaawansowanym rakiem piersi i to zarówno w typie HER2 dodatnim, jak i ujemnym. Wprowadzenie innowacyjnych terapii, zgodnych z najnowszą wiedzą medyczną pozwoliłoby wydłużyć życie chorych. Dzisiaj Polki z zaawansowanym rakiem piersi żyją znacznie krócej niż chore z innych krajów. Odkrycie inhibitorów CDK-4/6 daje nadzieję na odwrócenie trendu śmiertelności w grupie chorych z zaawansowanym HER2 ujemnym typem raka. Z wielką uwagą przyglądamy się doniesieniom na temat immunoterapii, która zrewolucjonizowała podejście do leczenia onkologicznego. Grupa chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi, dla której dotąd nie było skutecznych terapii, oczekuje na nowe leki immunokompetentne.

Z punktu widzenia pacjentów, wykazany w raporcie średni czas od rejestracji nowych leków do refundacji w Polsce wynosi 24-36 miesięcy, co oznacza, że chorzy na nowotwory w Polsce mają szansę na dostęp do innowacyjnego leczenia z 3-letnim opóźnieniem. Wpływa to na wskaźniki długości życia z chorobą i wskaźniki śmiertelności. Rozumiemy, że udostępnianie nowych technologii medycznych stanowi wyzwanie dla systemu, dlatego mam nadzieję, że pokazane w raporcie oszczędności, np. wynikające z zastąpienia leków, które tracą ochronę patentową, tańszymi lekami biopodobnymi, można będzie przeznaczyć właśnie na finansowanie innowacyjnego leczenia.

Pragnę podkreślić, że leczenie to nie tylko dostęp do leków, ale też dobra jego organizacja i skrócenie czasu oczekiwania na diagnozę i świadczenia. Mam nadzieję, że wkrótce powstanie odpowiednia liczba *Breast Cancer Unit*ów w całej Polsce, co zapewni skoordynowane i oparte na europejskich standardach leczenie bez względu na miejsce zamieszkania pacjentek.



**Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski**

Lepsze rokowanie chorych na nowotwory zależy od bardziej optymalnego wykorzystania możliwości profilaktyki, diagnostyki i nowych metod leczenia. Wśród nowych metod leczenia istotne miejsce ma stosowanie nowoczesnych leków ukierunkowanych na cele molekularne, które w wielu nowotworach korzystnie wpływają na przebieg choroby. Przykładowo – w zaawansowanym czerniaku lub niedrobnokomórkowym raku płuca możliwe jest uzyskanie długotrwałych remisji choroby lub – niekiedy – wyleczenia, a leczenie jest ogólnie lepiej tolerowane niż tradycyjna chemioterapia. Koszt nowych metod leczenia jest jednak zdecydowanie większy, co powoduje konieczność określenia możliwości wobec posiadanych środków finansowych.

Analiza – przeprowadzona przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia (IZWOZ) Uczelni Łazarskiego – jest wartościową próbą określenia perspektyw w zakresie wydatków, które będą związane z wprowadzeniem nowych leków stosowanych w najczęstszych nowotworach złośliwych.

Analiza IZWOZ obejmuje 6 nowotworów narządów litych oraz 6 chorób rozrostowych układu krwiotwórczego i limfatycznego – łączna liczba nowych zachorowań na wymienione nowotwory wynosi w Polsce około 90 tysięcy rocznie, a więc wybrane nowotwory stanowią niemal 60% wszystkich nowotworów rozpoznawanych corocznie w ostatnim czasie. Pięć – spośród 6 – nowotworów narządów litych (rak płuca, rak jelita grubego, rak gruczołu krokowego, rak piersi i rak pęcherza moczowego) występuje bardzo często i jedynie zachorowalność na raka nerkowokomórkowego jest nieco mniejsza. Sytuacja w zakresie leczenia chorych na nowotwory wybrane w opracowaniu, które są istotne pod względem epidemiologicznym, przedstawia rzeczywisty problem.

Jednocześnie, w każdym z analizowanych nowotworów narządów litych wprowadzono w ostatnich latach bardzo wiele nowych metod nowoczesnego leczenia systemowego, co wpłynęło na rokowanie chorych. Przykładem jest zaawansowany rak jelita grubego, w którym czas przeżycia całkowitego jest obecnie liczony w latach wobec sytuacji sprzed wprowadzenia ukierunkowanych leków skierowanych na szlak sygnałowy zależny od receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu i antyangiogennych (mediana czasu przeżycia całkowitego liczona w miesiącach). Podobna sytuacja istnieje w przypadku niedrobnokomórkowego raku płuca – wielu chorych w stadium uogólnienia poddawanych immunoterapii lub leczeniu hamującemu przewodzenie sygnałów zależnych od nieprawidłowości genetycznych żyje obecnie kilkakrotnie dłużej niż w sytuacji stosowania tradycyjnej chemioterapii, a jakość życia jest znacznie lepsza. W niektórych sytuacjach nowe leki znalazły zastosowanie u chorych, którzy mieli wcześniej bardzo ograniczone możliwości wartościowego leczenia (np. leki stosowane w opornym na kastrację zaawansowanym raku gruczołu krokowego).

Wymienione okoliczności, które obejmują możliwość uzyskania dodatkowych korzyści przy lepszej tolerancji leczenia i jakości życia chorych, uzasadniają przeprowadzenie analizy kosztów i perspektyw wydatków. Analiza IZWOZ opiera się na liczbie chorych poddawanych obecnie nowoczesnemu leczeniu systemowemu oraz wartościach przewidywanych. Dysproporcja między rzeczywistą i prognozowaną liczbą jest związana z kilkoma czynnikami – analizowane metody leczenia mają różny poziom naukowego uzasadnienia (np. dostępność wyników badań III fazy w częstych nowotworach wobec trudności prowadzenia wymienionych badań w przypadku chorób o niewielkiej częstości) oraz istnieją niewątpliwe trudności w przenoszeniu wyników rejestracyjnych badań do rzeczywistej praktyki w związku z różnicami charakterystyki chorych, która często jest inna w przypadku kryteriów prospektywnych badań i w praktyce klinicznej. W sytuacji istnienia określonych możliwości finansowania systemu ochrony zdrowia należy w optymalny sposób określać najbardziej odpowiednie wykorzystanie posiadanych środków i przewidywanie właściwych rozwiązań w przyszłości. Opracowania w rodzaju analizy wartości i kosztów nowych technologii leczniczych są – w związku z powyższym – bardzo wartościowe.

**Prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda**

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w ciągu ostatnich trzech dekad liczba nowych zachorowań na nowotwory hematologiczne, tj. nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego, wzrosła ponad dwukrotnie. Wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory hematologiczne obserwuje się u osób po 50 roku życia, a prognozy demograficzne, które wskazują na zjawisko starzenia się naszego społeczeństwa, pozwalają na stwierdzenie, że liczba chorych hematologicznych będzie dalej wzrastała. Od początku XX wieku dokonał się ogromny postęp w hematologii, a dzięki nowoczesnym lekom możliwe jest przekształcenie chorób, które jeszcze niedawno w ciągu kilku lat doprowadzały do śmierci chorego - w choroby przewlekłe. Można śmiało powiedzieć, że nie byłoby współczesnej hematologii czy jej części onkologicznej - hematologii, bez dostępu do nowoczesnych terapii. W tym miejscu należy podkreślić, że ponad 70% metod terapeutycznych stosowanych w hematologii opiera się na lekach, pozostałe 30% to procedury przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Leczenie chirurgiczne ma znaczenie marginalne, a radioterapia jest uzupełniającą metodą leczenia w wybranych nowotworach hematologicznych.

Raport „Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021” przygotowany przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia (IZWOZ) Uczelni Łazarskiego we współpracy z ekspertami klinicznymi z dziedziny onkologii i hematologii jest pierwszym polskim opracowaniem, które nie tylko wskazuje na potrzebę i konieczność rozszerzenia dostępu do nowoczesnych terapii w w/w dziedzinach medycyny, ale również na podstawie danych NFZ i opinii ekspertów klinicznych przedstawia szacunkową liczbę chorych, którzy mogliby być objęci nowymi terapiami oraz potencjalny koszt takich terapii. W Raporcie przedstawiono wykaz najważniejszych innowacyjnych technologii lekowych dla chorych na najczęstsze nowotwory lite i nowotwory hematologiczne, które są zarejestrowane w Unii Europejskiej i refundowane w większości europejskich krajów. Należy podkreślić, że niektóre leki wymienione w Raporcie, takie jak wenetoklaks, daratumumab, karfilzomib czy blinatumomab otrzymały w ciągu ostatnich 6 miesięcy pozytywną opinię Ministra Zdrowia i są refundowane dla chorych hematologicznych, a dla innych leków procesy refundacyjne są w toku. Jednocześnie należy zaznaczyć, że zakres wskazań refundacyjnych dla niektórych z w/w leków jest węższy niż zakres wskazań zarejestrowanych przez Europejską Agencję Leków (EMA), co głównie wynika z ograniczonych środków finansowych, które NFZ może przeznaczyć na nowe terapie. Przedstawiona w Raporcie estymowana populacja chorych hematologicznych, dla których analizowane nowoczesne terapie mogłyby być objęte refundacją wynosi łącznie 6 260. Prognozowane dodatkowe nakłady na nowe leki w perspektywie jednego roku oszacowano na 344 850 880 zł dla pacjentów hematologicznych i 641 054 190 zł dla pacjentów onkologicznych, co daje łącznie kwotę 985 905 070 zł rocznie. W Raporcie słusznie podkreślono, że budżet przeznaczony na nowoczesne leki w onkologii i hematologii mógłby być częściowo sfinansowany z oszczędności, które powstaną po wejściu na rynek znacznie tańszych leków biopodobnych czy generycznych. Należy zaznaczyć, że nowoczesnym narzędziem, które mogłoby wspomóc finansowanie kosztów zastosowania nowoczesnych terapii jest mechanizm płatności za efekt leczenia dla poszczególnych technologii lekowych, który z powodzeniem funkcjonuje w niektórych krajach europejskich. Efektywne kreowanie polityki lekowej przez ministra zdrowia wymaga stałych działań analitycznych i planistycznych, które pozwalałyby na opracowywanie projektów budżetu płatnika z uwzględnieniem najistotniejszych technologii medycznych, pozostających w fazie rejestracji lub których rejestracja jest planowana w najbliższym czasie. W przypadku nowoczesnych technologii lekowych działanie takie wymagają ponadto ścisłej współpracy pomiędzy ministrem zdrowia, ministrem finansów, Narodowym Funduszem Zdrowia i środowiskiem ekspertów klinicznych, a także inicjatywy i zaangażowania producentów leków nie tylko w zakresie wnioskowania o refundacje nowoczesnych technologii, ale również w zakresie nowoczesnego podejścia do ich refundacji w oparciu o mierzalny efekt kliniczny. Dlatego też niniejszy Raport doskonale wpisuje się w proces systemowego planowania dostępu do innowacyjnych terapii lekowych w obszarze onkologii i hematologii, tak aby dla polskich pacjentów uczynić go porównywalnym z dostępem w innych krajach europejskich. Jednocześnie warto pamiętać, że inwestycje w nowoczesne technologie lekowe nie powinny być mierzone jedynie efektywnością kliniczną, która z oczywistych względów jest najważniejsza dla pacjenta i jego lekarza, ale także efektami społecznymi i ekonomicznymi związanymi ze zmniejszeniem tzw. kosztów pośrednich leczenia, które jest osiągalne przy zastosowaniu nowoczesnych technologii lekowych.



1. Ustawa z 11 września 2015 r. o zdrowiu publicznym (Dz.U. 2018 poz. 1492).
2. Por. *Strategia na rzecz Odpowiedzialnego Rozwoju do roku 2020 (z perspektywą do 2030 r.)*, dokument przyjęty uchwałą Rady Ministrów w dniu 14 lutego 2017 r., str. 268; a także: *Polityka lekowa Państwa 2018-2022*, str. 17 i 21.
3. Ibidem, str. 50.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2019 poz. 469).
5. Ustawa z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2019 poz. 1373).
6. Ustawa z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784).
7. Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z 7 stycznia 2014 r., sygn. akt K 14/03 (Dz.U. 2014 Nr 5 poz. 37).
8. Horn L., Mansfield A.S., Szczęśna A., Havel L., Krzakowski M., Hochmair M.J., Huemer F., Losonczy G., Johnson M.L., Nishio M., Reck M., Mok T., Lam S., Shames D.S., Liu J., Ding B., Lopez-Chavez A., Kabbinar F., Lin W., Sandler A., Liu S.V., IMpower133 Study Group. *First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer*, N Engl J Med., 2018 Dec 6;379(23):2220- 2229.
9. Ibidem.
10. <https://slide.ctimeetingtech.com/library/esmo/browse/search/RG3#2Ea3z>, Prezentacja wyników badań podczas kongresu ESMO 2018. 1363O - *Efficacy and safety evaluation based on time from completion of radiotherapy to randomization with durvalumab or placebo in pts from PACIFIC*.
11. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809697?query=TOC>.
12. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(17\)31394-1/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(17)31394-1/pdf).
13. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.9075](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9075).
14. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/20/20/5322.long>.
15. <http://investor.arraybiopharma.com/news-releases/news-release-details/array-biopharma-receives-fda-breakthrough-therapy-designation>.
16. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.3514](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3514).
17. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm598404.htm>.
18. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209092s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209092s000lbl.pdf).
19. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx\\_138469\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx_138469_pl.pdf).
20. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kisqalir-received-fda-breakthrough-therapy-designation-initial-endocrine-based-treatment-premenopausal-women-hrher2-advanced-breast-cancer>.
21. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810527?query=TOC>.
22. [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814213?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814213?query=featured_home).
23. [http://abstracts.asco.org/214/AbstView\\_214\\_217105.html](http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_217105.html).
24. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)00163-7](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)00163-7).
25. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1209124>.
26. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70178-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70178-0/fulltext).
27. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814017>
28. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814017>.

29. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6\\_suppl.410](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.410).
30. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)33297-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)33297-X/fulltext).
31. <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2648865>.
32. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1712126>.
33. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004224/WC500216237.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004224/WC500216237.pdf).
34. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm501070.htm>.
35. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00290-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00290-9/fulltext).
36. [http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2016.34.7\\_suppl.27](http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2016.34.7_suppl.27).
37. [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(17\)30772-8/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(17)30772-8/fulltext).
38. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204514711829>.
39. [http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl\\_1/3011](http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/3011).
40. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30909-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30909-9/fulltext).
41. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1713976>.
42. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B., *Venetoclax - Rituximab in Relapsed or Refractory CLL*, *New Engl J Med* 2018; 378:1107-20.
43. Kreitman R.J., Dearden C., Zinzani P.L. i wsp., *Moxetumomab pasudotox in heavily pretreated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia: Results of a pivotal international study*, *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl; abstr 7004).
44. <http://www.bloodjournal.org/content/132/4/393.long?sso-checked=true>.
45. <http://www.haematologica.org/content/103/12/2079.long>.
46. [http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.76.5032?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.76.5032?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed).
47. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516282>.
48. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.8040](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8040).
49. <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/23/5/631.long>.
50. <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper113001.html>.
51. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00559-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00559-8/fulltext).
52. <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/1107?sso-checked=true>.
53. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1804980>.
54. <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2018/new-long-term-data-on-calquence-presented-at-ash-2018-03122018.html>.
55. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/165/REK/Rdtl\\_10\\_2017\\_lclusig.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/165/REK/Rdtl_10_2017_lclusig.pdf).
56. <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper117507.html>.
57. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/191/REK/RP\\_72\\_2016\\_Blincyto.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/REK/RP_72_2016_Blincyto.pdf).
58. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709866?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3d](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709866?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3d).
59. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/322.abstract>.
60. <http://www.bloodjournal.org/content/133/8/840>.



61. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/204/ORP/U\\_3\\_22\\_180115\\_opinia\\_9\\_RYDAPT\\_midostauryna\\_RDTL.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/ORP/U_3_22_180115_opinia_9_RYDAPT_midostauryna_RDTL.pdf).
62. <http://www.bloodjournal.org/content/early/2017/06/05/blood-2017-04-779405?sso-checked=true>.
63. <http://www.bloodadvances.org/content/1/5/331?sso-checked=true>.
64. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/184/ORP/U\\_50\\_562\\_opinia\\_408\\_Nexavar\\_RDTL.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/184/ORP/U_50_562_opinia_408_Nexavar_RDTL.pdf).
65. <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html>.
66. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/014/AWA/14\\_AWA\\_4331\\_2\\_2018\\_Opdivo\\_mUC.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/AWA/14_AWA_4331_2_2018_Opdivo_mUC.pdf).



<b>Tabela 1.</b>	Zakres wskazań onkologicznych i hematoonkologicznych	<b>9</b>
<b>Tabela 2.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka płuca, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>11</b>
<b>Tabela 3.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka jelita grubego, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>12</b>
<b>Tabela 4.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka piersi, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>13</b>
<b>Tabela 5.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka gruczołu krokowego, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>14</b>
<b>Tabela 6.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka pęcherza moczowego, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>15</b>
<b>Tabela 7.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>15</b>
<b>Tabela 8.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>16</b>
<b>Tabela 9.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>17</b>
<b>Tabela 10.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>18</b>
<b>Tabela 11.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na chłoniaka, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>19</b>
<b>Tabela 12.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>20</b>
<b>Tabela 13.</b>	Innowacyjne produkty lecznicze zarejestrowane (lub przed rejestracją) do leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>21</b>
<b>Tabela 14.</b>	Zakres wskazań onkologicznych i hematoonkologicznych	<b>23</b>
<b>Tabela 15.</b>	Leki finansowane w ramach analizowanych programów lekowych w 2018 r. oraz w ramach katalogu chemioterapii (dotyczy raka pęcherza moczowego ICD C67)	<b>23</b>
<b>Tabela 16.</b>	Liczba pacjentów zakwalifikowanych do analizowanych programów lekowych leczonych w 2018 r.	<b>25</b>

<b>Tabela 17.</b> Wartości refundacji NFZ na leki w programach lekowych i w ramach katalogu chemioterapii (rak pęcherza moczowego)	<b>26</b>
<b>Tabela 18.</b> Innowacyjne produkty lecznicze w 6 najczęściej diagnozowanych w Polsce guzach litych, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>29</b>
<b>Tabela 19.</b> Innowacyjne produkty lecznicze w 6 najczęściej diagnozowanych w Polsce chorobach hematoonkologicznych, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego	<b>31</b>
<b>Tabela 20.</b> Szacowana liczba chorych, którzy w okresie 2019-2021 będą wymagali innowacyjnych terapii przeciwnowotworowych, opisanych w niniejszym opracowaniu	<b>34</b>
<b>Tabela 21.</b> Estymacja łącznego kosztu rocznej terapii innowacyjnymi lekami przeciwnowotworowymi w 6 najczęściej diagnozowanych złośliwych guzach litych oraz 6 najczęściej diagnozowanych chorobach hematoonkologicznych	<b>34</b>
<b>Tabela 22.</b> Estymacja łącznego kosztu rocznej terapii innowacyjnymi lekami przeciwnowotworowymi w 6 najczęściej diagnozowanych złośliwych guzach litych oraz w 6 najczęściej diagnozowanych chorobach hematoonkologicznych	<b>34</b>





---

Wydawnictwo Uczelni Łazarskiego  
ul. Świeradowska 43, 02-662 Warszawa Polska  
+ 48 /22/ 54-35-450, + 48 /22/ 54-35-410  
wydawnictwo@lazarski.edu.pl  
www.lazarski.pl

DOI: 10.26399/978-83-64054-77-8