

WIZJA ZDROWIA – DIAGNOZA I PRZYSZŁOŚĆ

Model HIP wykazał spektakularną skuteczność immunoterapii w leczeniu onkologicznym

Marta Koton-Czarnecka

W debacie uczestniczyli:

- dr n. med. **Beata Jagielska**, kierownik Kliniki Diagnostyki Onkologicznej, Onkologii Kardiologicznej i Medycyny Paliatywnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
- prof. dr hab. n. med. **Paweł Krawczyk**, kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- **Agata Polińska**, fundacja Alivia
- **Aleksandra Wilk**, przedstawicielka środowiska pacjentów z rakiem płuca, założycielka strony edukacyjnej na FB „Rak płuca – wiedza i wsparcie”
- **Magdalena Władysiuk**, wiceprezes HTA Consulting

Wskaźnik 5-letniego przeżycia w przypadku poszczególnych nowotworów w Polsce jest mocno zróżnicowany. Największy postęp, mierzony 5-letnim przeżyciem, patrząc na dane od 2014 r., dokonał się w hematologii, w leczeniu białaczki i szpiczaka. Kilka rodzajów nowotworów stało się chorobami przewlekłymi, z 5-letnim przeżyciem osiąganym u ponad 90 proc. pacjentów, ale w innych rodzajach nowotworów (np. w raku płuca, trzustki, wątroby, jelita grubego) rokowania są nadal złe, a w niektórych (np. w raku pęcherza moczowego, raku szyjki macicy) wręcz się pogarszają. Nowoczesną formą leczenia przeciwnowotworowego, która może poprawić te rokowania, jest immunoterapia, czyli zastosowanie leków anti-PD1/PD-L1, które pobudzają układ odpornościowy pacjenta do walki z rakiem. Od 2017 r. zarejestrowanych jest pięć immunoterapeutyków: pembrolizumab, niwolumab, durwalumab, atezolizumab i awelumab. Każdy z nich może być stosowany w terapii onkologicznej w kilku różnych wskazaniach, zarówno w leczeniu pierwszej linii, jak i drugiej linii, co oznacza coraz większe wyzwania stojące przed płatnikiem związane z refundacją tych cząsteczek.

Jak powstał model HIP

– „Health Impact Projection” (HIP) powstał w odpowiedzi na potrzeby systemów opieki



Immunoterapia to stosunkowo nowa strategia leczenia nowotworów, polegająca na aktywacji układu odpornościowego pacjenta do walki z rakiem. System immunologiczny człowieka posiada naturalne mechanizmy obronności przeciwnowotworowej, jednak komórki rakowe często potrafią je obejść i uciec spod kontroli układu odpornościowego. Zadaniem immunoterapii jest przywrócenie tej kontroli. O dostępie polskich pacjentów onkologicznych do immunoterapii na tle wyników międzynarodowego raportu „Health Impact Projection” dyskutowano podczas jednej z sesji na kongresie Wizja Zdrowia – Diagnoza i Przyszłość.

zdrowotnej, zarówno polskiego, jak i innych krajów, nie tylko europejskich. Jest to narzędzie prognozowania wydatków płatnika, które pokazuje, jaki wpływ ma refundacja ze środków publicznych leków z klasy anti-PD1/PD-L1 na efekty zdrowotne na poziomie populacyjnym, a także na budżet płatnika. Celem jest wsparcie w dyskusji na temat alokacji środków finansowych na leki z klasy anti-PD1/PD-L1, zmniejszenie niepewności płatnika oraz zwiększenie precyzji oszacowania wyników zdrowotnych i wydatków. Ponadto HIP umożliwia przeprowadzenie w przyszłości analiz typu horizon-scanning w celu oceny wpływu całej klasy leków, co jest istotne z powodu wzrostu liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia – tłumaczyła Magdalena Władysiuk, wiceprezes firmy HTA Consulting. – Tworząc model HIP, uwzględniliśmy zastosowanie leków anti-PD1/PD-L1 w dziewięciu wskazaniach klinicznych. Skupiliśmy się na czerniaku – zarówno terapii adjuwantowej, jak i czerniaku przerzutowym, raku pęche-

rza, a także pierwszej i drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego zaawansowanego raka płuca, nerki oraz głowy i szyi. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodziły z randomizowanych badań klinicznych. Oszacowaliśmy następujące parametry: koszty bezpośrednie, LYG (zaoszczędzone lata życia), QALY (wskaźnik wyrażający szacowaną długość życia skorygowany o jakość życia) oraz liczbę miesięcy lub lat, które zyskuje pacjent do progresji choroby w porównaniu ze standardowym leczeniem w perspektywie 5 lat. Ostatnim parametrem, rzadko liczoną i pokazywaną w dotychczasowych raportach, jest to, ile działań niepożądanych można uniknąć dzięki zastosowaniu immunoterapii. Model HIP jest więc spojrzeniem całościowym – dodała.

Zysk dla systemu

Analiza Health Impact Projection wykazała, że korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania leków anti-PD1/PD-L1 rosły

w całym horyzoncie czasowym, jak również są widoczne w późniejszych latach. Wyniki zdrowotne dla Polski ogółem na lata 2021–2025 pokazały, że dzięki zastosowaniu immunoterapii zyskuje się w porównaniu z leczeniem standardowym 19 760 lat życia wolnych od progresji choroby nowotworowej (+63 proc.), 15 031 lat przeżycia całkowitego (+22 proc.) oraz 13 421 lat życia skorygowanych o jakość życia QALY (+26 proc.), a także unika się 47 469 działań niepożądanych. Każde opóźnienie w diagnostyce pacjentów lub refundacji leków anti-PD1/PD-L1 zmniejsza szanse na uzyskanie tych efektów.

– Wyniki modelu HIP bardzo pozytywnie mnie zaskoczyły. Pokazały spektakularną skuteczność immunoterapii w porównaniu z chemioterapią, np. w leczeniu czerniaka. Obecnie musimy się zastanowić, jak zaimplementować immunoterapię do systemu ochrony zdrowia, bo nie jest to leczenie tanie i musimy wziąć pod uwagę także jego koszty. Pamiętajmy jednak, że wydłużenie

czasu do progresji, poprawa jakości życia, zmniejszenie działań niepożądanych oraz wydłużenie życia pacjentów przekładają się na zmniejszenie kosztów pośrednich związanych z chorobami nowotworowymi. Biorąc pod uwagę również koszty pośrednie, *summa summarum* okazuje się, że zastosowanie immunoterapii oznacza zysk dla państwa. Ponadto podanie immunoterapii odbywa się w jednodniowym trybie ambulatoryjnym, podczas gdy wiele schematów chemioterapii wymaga kilkudniowej hospitalizacji i w związku z tym znacznie większych środków – mówiła dr Beata Jagielska, kierownik Kliniki Diagnostyki Onkologicznej, Onkologii Kardiologicznej i Medycyny Paliatywnej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym.

Realne efekty w praktyce klinicznej

O rzeczywistych efektach stosowania immunoterapii w leczeniu chorych na raka płuca mówił prof. Paweł Krawczyk, kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. – *W naszej klinice mediana przeżycia pacjentów niepoddawanych immunoterapii lub terapiom ukierunkowanym molekularnie, czyli otrzymujących chemioterapię, wynosiła 8,5 miesiąca, jednak od kiedy stosujemy leczenie personalizowane w pierwszej lub drugiej linii, mediana przeżycia wzrosła do ponad 30 miesięcy. Oznacza to ponad 3-krotne wydłużenie mediany przeżycia. To oczywiście mediana, bo są też chorzy, u których ta terapia nie zadziałała. Ale jeśli immunoterapia zadziałała, to wyniki leczenia są bardzo dobre, niekiedy w ogóle nie dochodzi do wznowy choroby. Obecnie mamy w klinice pod opieką pacjentów leczonych immunoterapią już 3–4 lata, u których nie wystąpiła dotychczas wznowa nowotworu, a których rokowania przy zastosowaniu chemioterapii były bardzo złe: 2–3 miesiące przeżycia. Co więcej, obserwowane powikłania immunoterapii są nieporównywalnie mniejsze niż chemioterapii. Dzięki immunoterapii znamiennie poprawia się jakość życia pacjentów, którzy mogą wrócić do pracy i wykonywać ją, jakby choroby w ogóle nie było – mówił ekspert. Problemem jest jednak to, że immunoterapia w raku płuca jest refundowana w Pol-*

”

Agata Polińska: *Pacjent przez lata płacił składkę zdrowotną, jeśli palił papierosy, płacił też akcyzę (roczny dochód państwa z akcyzy wynosi 18 mld zł) i słyszy od lekarza, że nie ma pieniędzy na jego leczenie. Oznacza to, że wywiązywał się ze swoich obowiązków obywatelskich, ale jego prawa obywatelskie nie są zagwarantowane*

”

dr Beata Jagielska: *Aby pacjent mógł skorzystać ze skutecznego leczenia, diagnostyka musi być od samego początku bardzo dobrze zaplanowana, z uwzględnieniem również diagnostyki genetycznej. Jest to cała strategia umożliwiająca prawidłowe zaplanowanie leczenia. Dobra diagnostyka jest integralnym elementem całościowego zaopiekowania się pacjentem onkologicznym, a w tym obszarze mamy niestety dużo niedoskonałości*

sce wyłącznie w drugiej linii leczenia oraz w pierwszej linii w przypadku zaistnienia u pacjenta ekspresji PD-L1 na powierzchni co najmniej 50 proc. komórek nowotworowych, czyli u ok. 25 proc. chorych. – *U wielu chorych rak płuca jest rozpoznawany w IV stadium zaawansowania. Jeśli nie otrzymają oni immunoterapii w pierwszej linii leczenia, mogą nie dożyć do leczenia drugiej linii – podkreślał prof. Paweł Krawczyk.*

– *Model HIP pokazuje, że korzyści zdrowotne są dużo większe przy zastosowaniu immunoterapii w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc niż w drugiej linii. Gdy pacjent dostaje lek za późno, tj. dopiero w drugiej linii, to nie tylko jemu odbiera się szansę na skuteczną terapię, ale też marnuje się pieniądze wydane na jego leczenie – wtórowała Magdalena Władysiuk.*

Apel pacjentów

Podczas kongresu ESMO 2020 zaprezentowano uaktualnione wyniki badania klinicznego KEYNOTE-24, otrzymane po 5-letniej obserwacji pacjentów. Okazało się, że podanie pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca wiązało się z 2-krotnym wzrostem odsetka chorych, u których zanotowano 5-letnie przeżycie. W badaniu tym uczestniczyło 305 pacjentów, których zrandomizowano do grupy z pembrolizumabem lub do chemioterapii na bazie związków platyny. Pembrolizumab podawano maksymalnie przez 35 cykli, czyli ok. 2 lat. Przeżycie 5-letnie wyniosło 32 proc. w grupie pembrolizumabu i 16 proc. w grupie chemioterapii.

– *To bardzo realne korzyści, dlatego apelujemy o dostęp dla wszystkich polskich pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca do immunoterapii połączonej z chemioterapią w pierwszej linii leczenia, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Jest to leczenie optymalne dla pacjenta, zgodne z aktualnymi standardami i dostępne w większości krajów europejskich, również tych o zbliżonym do naszego PKB, m.in. w Czarnogórze, Czechach i Rumunii. Dzięki immunochemioterapii w pierwszej linii leczenia pacjent*



Fot. Termedia

z niedrobnokomórkowym rakiem płuca nie dostaje wyroku 3–6 miesięcy życia, ale może żyć z chorobą przez lata – mówiła Aleksandra Wilk, wolontariuszka i założycielka strony edukacyjnej na FB „Rak płuca – wiedza i wsparcie”.

Panelistka przypominała, że w Polsce na raka płuca umierają dziennie 63 osoby i zapelowała o wprowadzenie immunochemioterapii w pierwszej linii leczenia także dla pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, którzy obecnie są w sytuacji dramatycznej. Wielu z nich ma choroby współistniejące, które nie pozwalają na zastosowanie chemioterapii, co oznacza, że jedyną możliwością leczenia jest radioterapia.

Jak czuje się pacjent?

Podobnego zdania była Agata Polińska z fundacji Alivia. – *Mam nadzieję, że stworzenie tak skomplikowanego i potężnego narzędzia jak HIP, które pozwala przedstawić płatnikowi wielowymiarowe i twarde dane, ułatwi i przyspieszy podejmowanie decyzji refundacyjnych. To bardzo ważne, gdyż jest wiele terapii, które są w Polsce niedostępne, i istnieje potrzeba pilnego wdrażania ich do refundacji. Choć immunoterapia ma wiele wskazań, to ze społecznego punktu widzenia najpilniejsza jest refundacja tych leków dla pacjentów z rakiem płuca ze względu na największą liczbę zachorowań i zgonów – stwierdziła. – Według zaleceń European Society of Medical Oncology (ESMO) w terapii raka płuca rekomendowanych jest 21 leków, nie tylko z obszaru immunoterapii, z czego w Polsce w pełni refundowany jest jeden, 9 leków jest dostępnych z ograniczeniami, a 11 w ogóle nie jest dostępnych. To pokazuje skalę potrzeb – dodała Agata Polińska.*

Prelegentka opowiadała też o niezwykle trudnej emocjonalnie sytuacji pacjenta, który dowiaduje się od lekarza, że istnieją skuteczne i przebadane terapie, które są dla niego niedostępne lub musi sam je sfinansować. – *Pacjent przez lata płacił składkę zdrowotną, jeśli palił papierosy, płacił też akcyzę (roczny dochód państwa z akcyzy wynosi 18 mld zł) i słyszy od lekarza, że nie ma pieniędzy na jego leczenie. Oznacza to,*

że wywiązywał się ze swoich obowiązków obywatelskich, ale jego prawa obywatelskie nie są zagwarantowane. Zgodnie z ustawą o Rzeczniku Praw Obywatelskich polski pacjent ma prawo do leczenia zgodnego z aktualną wiedzą medyczną, ale to prawo od wielu lat nie jest przestrzegane, zwłaszcza w stosunku do pacjentów onkologicznych. Jeśli jest aktualnie możliwość pokonania choroby, z którą ludzkość od wielu lat nie mogła dać sobie rady, a polscy obywatele nie mogą korzystać z tych nowoczesnych technologii, to nie świadczy to dobrze o trosce państwa o obywatela – podsumowała Agata Polińska.

Kluczowa diagnostyka

– *Sytuacja braku refundacji nowoczesnych leków jest bardzo trudna również dla lekarza, który musi taką informację przekazać pacjentowi. Borykamy się z tym codziennie, staramy się ocenić, który pacjent zrozumie cały mechanizm refundacyjny i dlaczego dana terapia jest dostępna w Europie, a nie w Polsce, a także zdoła przedsięwziąć trudną walkę o pieniądze. Jest to możliwe tylko z pomocą fundacji i ze wsparciem rodziny pacjenta – mówił prof. Paweł Krawczyk. Profesor zauważył, że polscy pacjenci nie zawsze mają dostęp nawet do terapii, które są refundowane, ponieważ nie została u nich przeprowadzona prawidłowa diagnostyka. – To musi się zmienić, żebyśmy mogli w praktyce w pełni wykorzystać chociaż te terapie, które są refundowane, a więc teoretycznie dostępne – podkreślił ekspert. – Aby pacjent mógł skorzystać ze skutecznego leczenia, diagnostyka musi być od samego początku bardzo dobrze zaplanowana, z uwzględnieniem również diagnostyki genetycznej. Jest to cała strategia umożliwiająca prawidłowe zaplanowanie leczenia. Dobra diagnostyka jest integralnym elementem całościowego zaopiekowania się pacjentem onkologicznym, a w tym obszarze mamy niestety dużo niedoskonałości – skłoniła dr Beata Jagielska. ■*

Na podstawie sesji „Czy w Polsce szybki dostęp do immunoterapii zgodnie z wytycznymi europejskimi jest możliwy? Prezentacja wyników międzynarodowego raportu »Health Impact Projection«” podczas kongresu Wizja Zdrowia – Diagnoza i Przyszłość.