

ZDIAGNOZOWANI, ALE NIE LECZENI. JAK W EUROPIE POPRAWIĆ DOSTĘP DO INNOWACYJNEGO LECZENIA PACJENTOM Z ZAAWANSOWANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA?

Skrót raportu IHE w części dotyczącej Polski



Thomas Hofmarcher
Peter Lindgren
Nils Wilking



www.ihe.se | ihe@ihe.se

WERSJA RAPORTU: 10 stycznia 2022 r.

**ZDIAGNOZOWANI, ALE NIE LECZENI.
JAK W EUROPIE POPRAWIĆ DOSTĘP DO INNOWACYJNEGO LECZENIA PACJENTOM
Z ZAAWANSOWANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA?**

(tytuł oryginału)

„DIAGNOSED BUT NOT TREATED: HOW TO IMPROVE PATIENT ACCESS TO ADVANCED
NSCLC TREATMENT IN EUROPE”

Thomas Hofmarcher
Peter Lindgren
Nils Wilking

IHE – The Swedish Institute for Health Economics

Proszę cytować ten raport jako:

Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N. Diagnosed but not treated: how to improve patient access to advanced NSCLC treatment in Europe. IHE Report 2022:X. IHE: Lund, Szwecja.

Niniejszy raport został zlecony i sfinansowany przez firmę Merck Sharp & Dohme (MSD) i jest oparty o niezależne dane dostarczone przez IHE. Firma MSD nie miała wpływu, ani nie dokonywała korekty treści niniejszego raportu, a poglądy i opinie autorów są niezależne od MSD.

RAPORT IHE 2022:X
e-ISSN: 1651-8187
ISSN: 1651-7628

Oryginalny raport można pobrać ze strony internetowej IHE.

01-2024-PL-NON-00397 (wyd.01.2022)



www.ihe.se | ihe@ihe.se

Przedmowa do wydania polskiego

Rak płuca jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych w Europie – w ostatnich latach zarejestrowano niemal 350 000 zachorowań na raka płuca rocznie. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi obecnie około 85% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca. Rokowanie chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca jest nadal niezadowalające, ponieważ wskaźnik przeżycia 5-letniego chorych ogółem (wszystkie stopnie zaawansowania) nie przekracza 20%. Istnieje szereg przyczyn niekorzystnego rokowania, które są związane z charakterystyką biologiczną i kliniczną omawianego nowotworu. Niewątpliwie jednak w wielu krajach konieczne jest poprawienie sprawności systemu rozpoznawania i leczenia chorych. Konieczne jest zwiększenie skuteczności profilaktyki pierwotnej w celu wyeliminowania narażenia na rakotwórcze działanie składników dymu tytoniowego oraz lepsze wykorzystanie profilaktyki wtórnej za pomocą niskodawkowej tomografii komputerowej. Niezbędne jest usprawnienie diagnostyki, co można osiągnąć przez tworzenie ośrodków kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – w zakresie diagnostyki bardzo istotne jest zapewnienie możliwości oceny molekularnej niedrobnokomórkowego raka płuca, co pozwoli na lepsze wykorzystanie nowoczesnych metod leczenia systemowego. Należy dążyć do lepszego wykorzystania możliwości leczenia skojarzonego, co szczególnie dotyczy odpowiedniego łączenia metod miejscowego postępowania z lekami przeciwnowotworowymi. Znaczenie ma również stałe monitorowanie jakości i wyników postępowania.

Raport – przygotowany przez Szwedzki Instytut Ekonomiki Ochrony Zdrowia – stanowi analizę dostępności metod leczenia w wybranych krajach Europy. Wskazuje problemy pod względem dostępności metod leczenia w poszczególnych krajach oraz przyczyny niedoborów i zawiera rekomendacje w celu poprawienia sytuacji. Analizy zostały przeprowadzone w sposób wiarygodny, a wnioski – dotyczące możliwości poprawienia dostępności metod leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce – stanowią wartościową argumentację dla wprowadzenia zmian.

Należy wyrazić uznanie autorom raportu. Ustalenia raportu mogą w znacznym stopniu przyczynić się do poprawienia rokowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce.

Maciej Krzakowski

Niniejsza publikacja stanowi polskie tłumaczenie skrótu raportu opracowanego przez The Swedish Institute for Health Economics: „Zdiagnozowani, ale nie leczeni-jak poprawić dostęp pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w Europie do innowacyjnego leczenia” (tytuł oryginału – „Diagnosed but not treated: how to improve patient access to advanced NSCLC treatment in Europe”).

W analizę danych oraz przygotowanie rekomendacji dla Polski zaangażowani byli:

Prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko
Prof. dr hab. n. med. Beata Jagielska
Prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Prof. dr hab. n. med. Renata Langfort
Prof. dr hab. n. med. Adam Maciejczyk
Prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwinski

Przedmowa

Nowotwory są jednymi z najintensywniej omawianych kwestii w zakresie polityki zdrowotnej w Europie. Choroby nowotworowe są coraz częściej postrzegane jako strategiczny priorytet zdrowotny, przy czym stanowisko to zostało wzmocnione Europejskim Planem Zwalczenia Nowotworów opublikowanym w lutym 2021 r. Niemniej jednak na całym kontynencie są ogromne różnice w dostępie do terapii i wyników leczenia u chorych na nowotwory. Poziomy dostępu i wyniki są skorelowane z poziomem ekonomicznym w poszczególnych krajach, przy czym istnieje również wiele różnic pomiędzy krajami o podobnym poziomie. Konieczne jest lepsze zrozumienie przyczyn tej zmienności.

Szwedzki Instytut Ekonomii Zdrowia (ang. Swedish Institute for Health Economics, IHE) był pionierem w analizie dostępu do leków onkologicznych w Europie. Podstawowym pytaniem, na które próbowaliśmy udzielić odpowiedzi jest: *Czy pacjenci mają dostęp do leczenia?* We wcześniejszych analizach o dostępie leków wnioskowano wyłącznie na podstawie wielkości łącznych danych dotyczących sprzedaży leków. Pozwoliło to na pewne wskazanie opóźnienia w dostępie, a także poziomu wykorzystania nowych leków przeciwnowotworowych. Niniejszy raport idzie o krok dalej w tego typu analizach i dopasowuje łączne dane dotyczące sprzedaży do szacunkowego zapotrzebowania pacjentów na leczenie farmakologiczne.

Niniejszy raport opiera się na analizie 12 krajów w Europie. Koncentruje się on na niedrobnokomórkowym raku płuca, nowotworze, który występuje powszechnie i w przypadku którego istnieje ogromna potrzeba poprawy dostępu do diagnostyki i leczenia. W pierwszej części raportu opisano ogólną ścieżkę pacjenta oraz wiele opcji farmakoterapeutycznych, które wprowadzono do leczenia w ciągu ostatnich kilku lat tego typu nowotworów. Druga część to pionierska praca dotycząca obliczania wskaźników leczenia farmakologicznego w sposób porównywalny we wszystkich krajach. W trzeciej części zidentyfikowano bariery w osiągnięciu wysokich wskaźników leczenia oraz z wykorzystaniem najnowocześniejszej kombinacji opcji farmakoterapeutycznych. Wstępne wyniki analizy zostały zwalidowane i omówione w ankiecie internetowej i na kilku warsztatach na szczeblu krajowym.

IHE pragnie podziękować wszystkim respondentom ankiety i uczestnikom warsztatów za wniesienie swojej fachowej wiedzy do niniejszego raportu.

Lund, styczeń 2022 r.

Peter Lindgren

Dyrektor zarządzający IHE

Oświadczenie

Raport ten wsparli naukowo Abeer Ahmad, Gunnar Brådvik, Katarina Gralén, Andreas Nilsson, Filip Siegfriids (IHE). Dr Christer Svedman (Karolinska Institutet) dostarczył ekspertyzy w zakresie opisu opcji terapeutycznych. Prof. Bengt Jönsson (Sztokholmskie Szkoły Ekonomiczne w Szwecji) zapewnił fachową wiedzę w zakresie konceptualizacji obliczeń wskaźnika terapii.

Lokalne zespoły MSD we wszystkich krajach objętych niniejszym raportem pomogły w pozyskaniu lokalnych danych, kontaktowaniu się z ekspertami klinicznymi, udzielaniu odpowiedzi w ankiecie, organizowaniu wirtualnych warsztatów, a także dostarczaniu cennych informacji na temat wcześniejszych wersji raportu.

Ważna część tego raportu opiera się na odpowiedziach w ankiecie pochodzących od lokalnych ekspertów klinicznych. Pragniemy wyrazić naszą szczerą wdzięczność następującym ekspertom klinicznym za poświęcony czas i cenne spostrzeżenia:

Belgia

Karin Pat, MD (Jessa Ziekenhuis Hasselt) i Thierry Pieters, MD (Cliniques Universitaires Saint-Luc)

Bulgaria

Dr Krassimir Koynov (MHAT Serdika Sofia)

Finlandia

Jussi Koivunen, MD, PhD (Oulu University Hospital)

Grecja

Zenia Saridaki, MD, PhD (Asklepeion Crete Hospital)

Irlandia

Dr Greg Korpanty, MD, PhD (University Hospital Limerick)

Holandia

Hans J.M. Smit, MD, PhD (Rijnstate Arnhem)

Norwegia

(nazwisko nieujawnione)

Polska

Prof. Dariusz M. Kowalski (Państwowy Instytut Badawczy – Narodowy Instytut Onkologii – Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej)

Portugalia

António Araújo, MD, PhD (Centro Hospitalar Universitário do Porto)

Rumunia

Dr Andrei Ungureanu (Amethyst Cancer Center Cluj-Napoca)

Węgry

Gyula Ostoros, MD, PhD (Korányi National Institute of Pulmonology)

Wielka Brytania

Dr Neal Navani (University College London Hospital)

W okresie od maja do października 2021 r. w większości krajów objętych niniejszym raportem IHE zorganizował również serię wirtualnych warsztatów (lub w podobnym formacie) z lokalnymi ekspertami w dziedzinie raka płuca, takimi jak onkolodzy, pulmonolodzy, pielęgniarki i przedstawiciele pacjentów. Pragniemy serdecznie podziękować wszystkim uczestnikom warsztatów za podzielenie się swoimi spostrzeżeniami.

Zastrzeżenie: ten raport nie zawsze odzwierciedla poglądy lokalnych ekspertów lub ich organizacji.

Lista skrótów

ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego
ATC	Anatomiczna terapeutyczna substancja chemiczna
BRAF	Kinaza serynowo-treoninowa protoonkogenu B-Raf
CPI	Inhibitor punktu kontrolnego
TK	Tomografia komputerowa
DCO	Tylko świadectwo zgonu
DRG	Grupy związane z diagnostyką
EBUS	Ultrasonografia wewnątrzskrzelowa
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	Europejska Agencja Leków
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
EUS	Ultrasonografia endoskopowa
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
MDT	Zespół interdyscyplinarny
MRI	Rezonans magnetyczny
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji
NHIF	National Health Insurance Fund
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NTRK	Neurotroficzna kinaza receptora tyrozynowego
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy
PD-L1	Ligand 1 receptora programowanej śmierci
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PMDA	Agencja ds. Farmaceutyków i Wyrobów Medycznych
PS	Stopień sprawności
RATS	Zabieg torakochirurgiczny wspomagany robotem
SBRT	Stereotaktyczna radioterapia
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej
VATS	Zabieg torakoskopowy ze wspomaganiami wideo
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Dlaczego rak płuca jest priorytetem?

Rak płuca to najczęstsza przyczyna zgonów z powodu chorób nowotworowych w Europie. Istnieją niezaspokojone potrzeby diagnostyki i leczenia chorych na raka płuca, a odsetek przeżyć 5-letnich w większości krajów Europy wynosi od 10% do 20%. Chociaż posiadamy znaczny potencjał redukcji obciążenia chorobą jaką jest raki płuca. Z jednej strony profilaktyka może mieć duży wpływ na zmniejszenie liczby nowo diagnozowanych przypadków, ponieważ około 80% wszystkich przypadków raka płuca jest spowodowanych paleniem papierosów. Z drugiej strony dane z badań klinicznych i możliwości terapeutyczne mają wpływ na przeżycie zdiagnozowanych pacjentów. Dostęp do innowacji technologii medycznych (w diagnostyce i leczeniu) jest konieczny do wykorzystania tego potencjału medycyny spersonalizowanej, a tym samym wydłużenia czasu przeżycia. Dotyczy to zwłaszcza niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), który stanowi około 85% wszystkich przypadków raka płuca.

Co wiemy i czego nie wiemy o dostępie do opieki i leczenia?

We wcześniejszych badaniach zwrócono uwagę na trudności, z jakimi borykają się pacjenci z rakiem płuca w dostępie do świadczeń opieki medycznej. Ścieżka pacjenta od pierwszych objawów do rozpoznania może trwać długo, ponieważ większość typowych objawów raka płuca jest prawdopodobnie spowodowana czymś innym niż sam rak płuca. Objawy raka płuca są zwykle łagodne we wczesnych stadiach i mogą pozostać niezauważone. Większość chorych na raka płuca jest zatem diagnozowana dopiero w stadium zaawansowanym lub przerzutowym. Wielokrotnie zdarza się, że pacjent jest diagnozowany na oddziałach ratunkowych, a nie w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej.

Przeprowadzono mniej badań na temat potencjalnych barier, z którymi muszą się zmierzyć pacjenci ze wstępnym rozpoznaniem raka płuc, zanim będą mogli uzyskać dostęp do leczenia. Po postawieniu rozpoznania, typowa ścieżka pacjenta, obejmuje wiele etapów. Opóźnienia stanowią problem, począwszy od procedur diagnostycznych, licznych konsultacji specjalistycznych, oceny przez zespoły interdyscyplinarne po harmonogram operacji, radioterapii i/lub terapii systemowej. Ponadto rodzaj leczenia, do którego pacjenci mogą uzyskać dostęp, determinuje powodzenie leczenia.

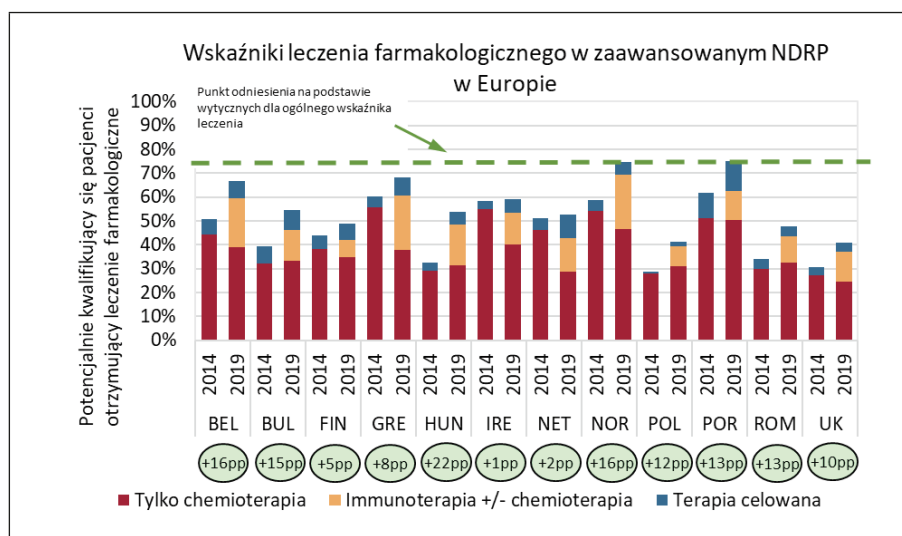
Nowe opcje terapeutyczne w przypadku NDRP i dostęp pacjentów

W ostatnim czasie w leczeniu systemowym raka płuca doszło do ważnych zmian. Rak płuca jest typem guza łitego, charakteryzującym się największą liczbą nowych leków (około 20) zarejestrowanych przez Europejską Agencję Leków w ciągu ostatniego dziesięciolecia. Prawie wszystkie z tych nowo wprowadzonych leków zostały zarejestrowane do stosowania w leczeniu NDRP, w szczególności w jego zaawansowanym stadium. Schemat terapii farmakologicznej zaawansowanego NDRP zmienił się szczególnie radykalnie w latach 2015-2019, wyznaczając nowe standardy leczenia we wszystkich liniach oraz podtypach histologicznych i molekularnych.

Ograniczony dostęp pacjentów do nowo zarejestrowanych leków onkologicznych stanowi stałe wyzwanie w krajach europejskich ze względu na długotrwałe procesy refundacyjne. Dostęp pacjentów do nowo refundowanych leków onkologicznych wymaga modyfikacji procedur klinicznych i aktualizacji wytycznych dotyczących leczenia. Wymaga to również ciągłego szkolenia personelu medycznego, aby pozostawał na bieżąco z informacjami naukowymi. Niezbędne jest zwiększenie liczby pacjentów otrzymujących odpowiednią, nowoczesną farmakoterapię. Może to przynieść istotne korzyści zdrowotne dla pacjentów, a także mieć pozytywny wpływ na członków ich rodzin i całe społeczeństwo.

Wskaźniki leczenia farmakologicznego w zaawansowanym NDRP

Część raportu oceniająca ilościowo jakość opieki onkologicznej mierzy, czy kwalifikujący się pacjenci mają (i) dostęp do dowolnej farmakoterapii oraz (ii) dostęp do nowoczesnej terapii zalecanej zgodnie z wytycznymi. Wskaźniki leczenia farmakologicznego w zaawansowanym NDRP zdefiniowano jako stosunek „liczby chorych poddawanych leczeniu systemowemu (tj. chemioterapii, immunoterapii, terapii celowanej)” oraz „liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia systemowego”. Leczonych pacjentów oszacowano, łącząc krajowe dane dotyczące wielkości sprzedaży leków przeciwnowotworowych stosowanych w leczeniu NDRP z szacunkami średniego zużycia leku w przeliczeniu na pacjenta z NDRP. Potencjalnie kwalifikujących się pacjentów oszacowano na podstawie krajowych danych epidemiologicznych, przy czym uwzględniono pacjentów poddawanych leczeniu pierwszej linii (nowo zdiagnozowani pacjenci w zaawansowanym stadium i pacjenci z nawrotem choroby rozpoznany we wcześniejszym stadium), drugiej linii (pacjenci z postępującą chorobą po leczeniu w pierwszej linii), jak i trzeciej linii (pacjenci z postępującą chorobą po leczeniu w drugiej linii).



Wyniki analizy częstości stosowania farmakoterapii w 12 krajach Europy w latach 2014-2019 przedstawiono na rycinie powyżej. Wskaźniki leczenia farmakologicznego obliczono również dla 2020 r., ale są one mniej wiarygodne ze względu na niepewny wpływ COVID-19 na liczbę pacjentów (urzędowe dane z rejestru nowotworów są często publikowane z opóźnieniem o 2-3 lata) oraz wielkości sprzedaży leków (gromadzenie zapasów). Należy również podkreślić, że analiza ta jest przybliżeniem opartym na najlepiej dostępnych zbiorczych danych krajowych. Należy ją traktować jako uzupełnienie badań rejestrowych z analizą danych na poziomie pacjenta.

Na podstawie analizy wskaźników farmakoterapii można poczynić kilka obserwacji:

1. Ogólne wskaźniki leczenia

- a. W większości krajów odsetek leczonych pacjentów znacznie wzrósł, natomiast w Finlandii, Irlandii i Holandii pozostał stabilny. Wzrost ten zbiegł się z wprowadzeniem immunoterapii. Zmiana standardu leczenia mogła wywołać ponowne zainteresowanie leczeniem tej grupy pacjentów po prawie dwudziestu latach stosowania jedynie chemioterapii opartej na platynie, która charakteryzowała się stosunkowo słabymi wynikami. Pomimo poprawy w większości krajów w latach 2014-2019 w większości krajów nie udało się osiągnąć przybliżonego punktu odniesienia opartego na wytycznych ESMO dla ogólnego wskaźnika leczenia wynoszącego około 75%.
- b. W poszczególnych krajach odnotowano bardzo duże różnice we wskaźnikach leczenia. W przypadku Belgii, Grecji, Norwegii i Portugalii najwyższe wskaźniki leczenia odnotowano w 2019 r. W mniejszym lub większym stopniu kraje te osiągnęły również przy-

bliżony poziom odniesienia oparty na wytycznych ESMO dla ogólnego wskaźnika leczenia w tym roku. Natomiast Polska i Wielka Brytania charakteryzowały się najniższymi wskaźnikami leczenia zarówno w 2014 r., jak i 2019 r. i wydaje się, że leczeniu poddaje się tam jedynie mniej więcej połowę pacjentów, dla których zgodnie z wytycznymi zalecane jest leczenie farmakologiczne.

- c. Wydaje się, że nie ma korelacji między poziomem rozwoju ekonomicznego kraju a wielkością ogólnych wskaźników leczenia. Na przykład: kraje Portugalia i Norwegia, Rumunia i Finlandia oraz Polska i Wielka Brytania mają podobne wskaźniki pomimo dużych różnic w poziomie rozwoju ekonomicznego.

2. Składowe wskaźników leczenia

- a. Wprowadzenie immunoterapii oraz nowych leków terapii celowanej doprowadziło do dużych zmian stosowanego leczenia farmakologicznego. Ogólny wzorzec w niemalże wszystkich krajach w latach 2014-2020 był taki, że odsetek pacjentów leczonych terapią celowaną nieznacznie wzrósł, odsetek immunoterapii (monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią) znacznie wzrósł w czasie po początkowej refundacji, podczas gdy odsetek chemioterapii (leczenie skojarzone lub monoterapia oparta na związkach platyny) zmalał.
- b. Wydaje się, że pacjenci nie otrzymują leczenia zgodnie ze standardami opartymi na wytycznych ESMO. Częste było zbyt rzadkie stosowanie zarówno terapii celowanej, jak i immunoterapii. Było to niezależne od tego, czy w danym kraju ogólny wskaźnik leczenia był wysoki czy niski. W rzeczywistości kraje, w których osiągnięto oparty o wytyczne ESMO punkt odniesienia dla ogólnego leczenia, wydają się pozostawać w tyle o mniej więcej 2-3 lata w stosunku do rodzaju opcji terapeutycznych, zalecanych w wytycznych ESMO.

Próba wyjaśnienia obserwowanych wskaźników leczenia farmakologicznego

Jakościowa część tego raportu opiera się na odpowiedziach z ankiety oraz informacjach zebranych podczas warsztatów z lokalnymi ekspertami. Zidentyfikowano w nim (i) bariery dla osiągnięcia wysokich wskaźników leczenia farmakologicznego oraz (ii) bariery w korzystaniu z nowoczesnych opcji leczenia farmakologicznego w każdym kraju.

Bariery utrudniające osiągnięcie wysokich wskaźników leczenia farmakologicznego

Zwykle nie istnieje tylko jedna bariera utrudniająca osiągnięcie przez kraj wysokich wskaźników leczenia farmakologicznego. Wiele zidentyfikowanych barier jest wspólnych dla kilku krajów, mimo że istnieją również bariery specyficzne dla danego kraju. Zasadniczo pacjenci nie są leczeni z następujących przyczyn.

- **Zły stan sprawności pacjenta w momencie postawienia rozpoznania.** Późne rozpoznanie zwiększa odsetek pacjentów w złym stanie sprawności (w skali ECOG PS 3-4). Zgodnie z wytycznymi tym pacjentom na ogół nie zaleca się leczenia systemowego, dlatego wskaźnik leczenia wynoszący około 75% (a nie 100%) jest realistycznym punktem odniesienia. Ponadto choroby współistniejące (takie jak choroby układu sercowo-naczyniowego czy choroby nerek) i podeszły wiek mogą uniemożliwić leczenie systemowe, chociaż ci pacjenci charakteryzują się w większości takimi samymi cechami jak pacjenci z niskim wynikiem w skali ECOG.
- **Opóźnienia rozpoczęcia leczenia.** Długie opóźnienia pomiędzy rozpoznaniem a rozpoczęciem leczenia mogą sprawić, że pacjenci nie będą kwalifikować się do leczenia systemowego, ponieważ w tym okresie ich stan sprawności może ulec pogorszeniu. Opóźnienia w badaniach diagnostycznych (analiza patomorfologiczna i testy genomowe) stanowią główne wąskie gardło. Możliwe są również długie opóźnienia do uzyskania decyzji dotyczącej leczenia i jego rozpoczęcia. Opóźnienia te wynikają z ograniczonej infrastruktury diagnostycznej, niedoborów kadrowych (zwłaszcza patomorfologów) oraz ogólnych niedoborów pod względem liczby łóżek szpitalnych i miejsc opieki. Pacjenci mogą również zagubić się w przypadku skierowania z jednego szpitala do drugiego w trakcie procesu diagnostycznego poprzedzającego rozpoczęcie leczenia.
- **Wąskie kryteria kwalifikacji do leczenia farmakologicznego.** Niektóre krajowe wytyczne kliniczne i/lub wytyczne dotyczące refundacji mogą nie zalecać/uwzględniać stosowania terapii systemowej dla pacjentów w dobrym stanie sprawności (w skali ECOG PS 2). Ponadto krajowe praktyki kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z rozpoznaniem stadium IIIB i IIIC różnią się (albo (i) leczenia choroby z przerzutami z zastosowaniem terapii systemowej, (ii) zabieg chirurgiczny poprzedzony chemioterapią i/lub radioterapią lub (iii) chemioradioterapia, po której następuje immunoterapia podtrzymująca) i mogą ograniczać stosowanie terapii systemowej.
- **Brak zgody pacjentów na leczenie.** Niektórzy pacjenci mogą nie zgodzić się na terapię systemową, np. ze względu na ich stygmatyzowanie (wśród obecnie palących/byłych palaczy tytoniu), strach przed działaniami niepożądanymi leczenia lub niskie zaufanie do personelu medycznego i/lub systemu ochrony zdrowia.

Barьеры w stosowaniu nowoczesnych opcji farmakoterapeutycznych

Kilka barier uniemożliwia krajom oferowanie nowoczesnych opcji farmakoterapeutycznych wszystkim pacjentom. Takie bariery występują we wszystkich krajach — zarówno w tych o wysokich, jak i niskich wskaźnikach leczenia ogółem. Zasadniczo pacjenci otrzymują nieaktualne opcje terapeutyczne z następujących powodów.

- **Opóźnienia w refundacji nowoczesnych leków.** Lokalna refundacja w kraju nowych leków (lub nowych wskazań), które są zalecane jako standard leczenia, może pojawić się po kilku latach po ich zarejestrowaniu przez EMA. W tym czasie większość pacjentów może uzyskać dostęp tylko do starszych opcji terapeutycznych.
- **Ograniczony budżet publiczny na leki.** Powolny proces refundacji nowych leków jest spowodowany ograniczonymi budżetami publicznej ochrony zdrowia lub ograniczonymi publicznymi budżetami na leki (przeciwnowotworowe). Ponadto nawet leki refundowane mogą nie być dostępne dla wszystkich pacjentów, jeśli budżety szpitali są ograniczone.
- **Ograniczone zasoby na potrzeby badań.** Badania genomowe oraz immunohistochemiczne są warunkiem podawania terapii celowanych i immunoterapii. Szeroko zakrojone testy genomowe w kierunku mniej częstych zmian w genomie (np. ROS1, NTRK) mogą nie być wykonywane z przyczyn praktycznych (brak wysokiej jakości próbki tkanki nowotworowej), ograniczona zdolność do testowania (zarówno infrastruktura, jak i zasoby ludzkie, np. patomorfologów) lub finansowe (brak refundacji testów).
- **Ograniczona ustawiczna edukacja medyczna.** Szybko zmieniający się krajobraz terapeutyczny w przypadku zaawansowanego NDRP stanowi wyzwanie dla szybkiego rozpowszechnienia nowych praktyk terapeutycznych. W niektórych podgrupach pacjentów personel medyczny co roku stawał w obliczu nowego paradygmatu leczenia. Brak ustawicznych szkoleń wszystkich zaangażowanych członków personelu medycznego we wszystkich szpitalach prowadzących leczenie w całym kraju uniemożliwia szybkie wdrożenie nowych opcji terapeutycznych.

Zalecenia dotyczące poprawy leczenia farmakologicznego w zaawansowanym NDRP

Punktem wyjścia do poprawy status quo musi być pomiar dostępu pacjenta za pomocą parametru wskaźnika leczenia. Niektóre kraje, takie jak Holandia, Norwegia i Wielka Brytania, rozpoczęły już pomiary ogólnych wskaźników leczenia na podstawie danych uzyskanych z krajowych rejestrów pacjentów. Ponadto Holandia i Norwegia rozpoczęły ocenę stosowanych opcji terapeutycznych.

Inne kraje powinny pójść za tymi przykładami i zbierać tego rodzaju dane z krajowych rejestrów nowotworów. W krajach, w których rejestry krajowe nie istnieją lub mają niższą jakość, takich jak Bułgaria, Grecja, Węgry, Polska, Rumunia, można zamiast tego wykorzystać dane o roszczeniach ubezpieczeniowych z krajowych funduszy ubezpieczenia zdrowotnego.

Mierząc dostęp pacjentów za pomocą parametru wskaźnika leczenia, ważne byłoby, aby kraje nie tylko analizowały podgrupę leczonych pacjentów (jak w Holandii), ale przede wszystkim skoncentrowały się na wszystkich zdiagnozowanych pacjentach, niezależnie od zastosowanego leczenia. Tylko ci ostatni będą w stanie zauważyć pacjentów, którzy z jakiegoś powodu nie otrzymują leczenia pomimo postawienia diagnozy. Drugim krokiem byłoby przeanalizowanie rodzaju leczenia otrzymywanego przez pacjentów poddanych terapii.

Fakt, że w każdym kraju istnieje wiele barier na drodze do osiągnięcia wysokich wskaźników leczenia i stosowania nowoczesnych opcji terapeutycznych, oznacza to, że nie ma jednego rozwiązania służącego poprawie status quo. Poniższe zalecenia ogólne dotyczą większości krajów.

Niskie wskaźniki leczenia można by poprawić głównie poprzez:

- **Wcześniejsze rozpoznanie:** poprawa świadomości objawów raka płuca wśród pacjentów i lekarzy pierwszego kontaktu w połączeniu z szybkim skierowaniem do świadczeń diagnostycznych oraz wprowadzeniem badań przesiewowych w kierunku raka płuca.
- **Krótszy czas do podjęcia leczenia po postawieniu rozpoznania:**
 - Wprowadzenie szybkich ścieżek opieki z wyraźnie określonymi etapami i harmonogramami, aby uniknąć niepotrzebnych opóźnień w procesie diagnostycznym;
 - Udoskonalenie infrastruktury służącej wykonywaniu badań diagnostycznych;
 - Rekrutacja i szkolenie wykwalifikowanego personelu (zwłaszcza patomorfologów);
 - Refundacja badań immunohistochemicznych i molekularnych dla wszystkich pacjentów.
- **Poszerzenie i ujednoczenie kryteriów kwalifikacji do leczenia farmakologicznego:** przegląd krajowych wytycznych klinicznych i praktyk klinicznych i/lub wytycznych dotyczących refundacji w świetle europejskich wytycznych klinicznych i sytuacji w krajach o dobrych wynikach, w szczególności w odniesieniu do pacjentów o dobrym stanie sprawności (ECOG PS 2) oraz pacjentów z rozpoznaniem stadium IIIB i IIIC.

- **Uzyskanie dowodów na skuteczność leku w grupach pacjentów z mniejszą ilością danych klinicznych:** prowadzenie badań w warunkach praktyki klinicznej w celu oceny korzyści wynikających z nowoczesnych opcji terapeutycznych w populacji pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z ECOG PS 2 i ECOG 3-4, a następnie opublikowanie przez międzynarodową organizację naukową (np. ESMO) zaleceń wynikających z danych uzyskanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych.
- **Przekonanie pacjentów o korzyściach wynikających z otrzymywania nowoczesnych opcji terapeutycznych:** wyjaśnienie korzyści klinicznych właściwych dla nowszych opcji terapeutycznych wprowadzonych od 2015 r. w porównaniu z dotychczasowym standardem leczenia, przy jednoczesnym przestrzeganiu wyboru pacjenta.
- **Poprawa ogólnych możliwości opieki nad pacjentem z rakiem płuca:** rekrutacja dodatkowego personelu medycznego i poprawa infrastruktury szpitali (łóżka szpitalne, ośrodki opieki ambulatoryjnej itp.).

Stosowanie opcji terapeutycznych nieaktualnych w stosunku do zaleceń można byłoby poprawić przede wszystkim poprzez:

- **Szybszą refundację na poziomie lokalnym nowych leków rekomendowanych jako standard leczenia:** priorytetyzacja leków przynoszących znaczne korzyści kliniczne w procesie refundacji;
- **Wyższy budżet publiczny na leki:** zwiększenie budżetu, aby ułatwić szybszą refundację na poziomie lokalnym oraz usunięcie ograniczeń dostępu do leków już refundowanych;
- **Większe zasoby w celu poprawy możliwości wykonywania badań:** modernizacja infrastruktury diagnostycznej (np. przejście na testy NGS) oraz rekrutacja i szkolenie wykwalifikowanego personelu klinicznego (np. patomorfologów);
- **Zapewnienie ustawicznej edukacji medycznej:** regularne szkolenie wszystkich odpowiednich pracowników medycznych we wszystkich szpitalach prowadzących pacjentów z rakiem płuca w całym kraju.

Informacje podstawowe

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów na całym świecie, a także w Europie. W 2020 r. szacowana liczba zgonów z powodu raka płuca wyniosła 384 200 w porównaniu z 477 500 nowo zdiagnozowanych przypadków w Europie¹. Około 68% zgonów dotyczy mężczyzn. Mniej więcej 32% zgonów z powodu raka płuca występuje wśród osób przed ukończeniem 65. roku życia w Europie, co podobnie wypada jak na poziomie światowym. Znaczny udział przedwczesnych zgonów wśród osób w wieku produkcyjnym skutkuje dużą liczbą utraconych lat potencjalnego życia zawodowego oraz wysokimi kosztami pośrednimi. Zwiększa to koszty opieki zdrowotnej związane z leczeniem raka płuca i kosztami opieki nieformalnej.

Rak płuca i palenie tytoniu

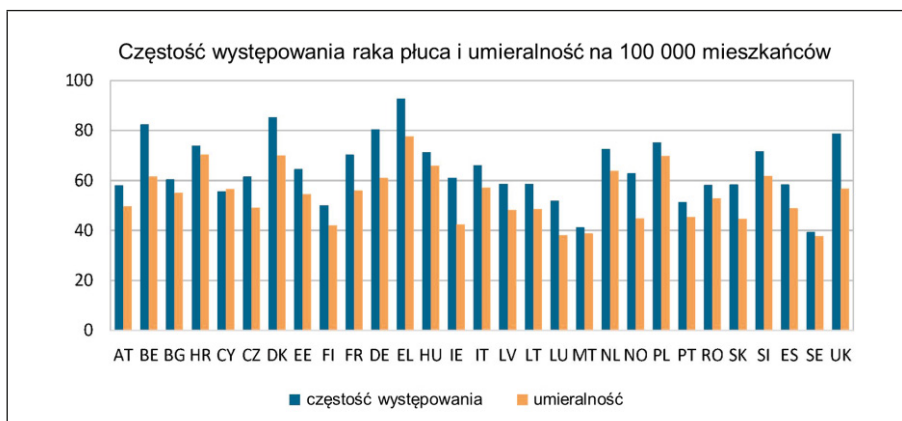
Główną przyczyną raka płuca jest palenie tytoniu. Trendy dotyczące częstości występowania i umieralności są związane ze stopniowymi zmianami w nawykach dotyczących palenia tytoniu. W ostatnich dziesięcioleciach w wielu krajach europejskich nastąpił spadek liczby palących mężczyzn, ale z drugiej strony – wzrost liczby palaczy wśród kobiet. Odnotowano również wzrost częstości występowania raka płuca u osób niepalących, zwłaszcza u kobiet. Według ostatnich szacunków dla Europy i Stanów Zjednoczonych około 80% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków raka płuca jest związanych z modyfikowalnymi czynnikami ryzyka, głównie z paleniem tytoniu. Do innych przyczyn raka płuca należą: narażenie w miejscu pracy i zanieczyszczenie powietrza. Potencjał zapobiegania paleniu tytoniu jest więc bardzo duży. Konieczne jest zwiększenie świadomości społecznej, zwiększenie podatków na papierosy, wiekowe ograniczenie dostępu oraz ograniczenie palenia tytoniu w miejscach publicznych.

Podczas gdy rak płuca pozostaje ogromnym obciążeniem dla europejskich systemów ochrony zdrowia, u mężczyzn doszło do spadku umieralności, częściowo ze względu na ograniczenie palenia tytoniu. W 27 krajach UE zaobserwowano liniowy spadek wskaźnika umieralności standaryzowanej względem wieku u mężczyzn z 77/100 000 mieszkańców w 1994 r. do 57/100 000 mieszkańców w 2012 r., chociaż w 2012 r. zaobserwowano dużą zmienność pomiędzy krajami. Z drugiej strony, standaryzowana względem wieku umieralność wśród kobiet wzrosła z 15/100 000 mieszkańców w 1994 r. do 21/100 000 mieszkańców w 2012 r., częściowo z powodu zwiększenia liczby palących kobiet, przy czym w tym okresie różnica stosunku mężczyzn do kobiet uległa zmniejszeniu z 5,1 do 2,8. Na całym świecie umieralność kobiet na raka płuca również rośnie i może przekroczyć umieralność z powodu raka piersi do 2030 r. i stać się główną przyczyną zgonów wśród kobiet chorujących na nowotwory.

1. Europa oznacza tutaj 40 krajów, 27 krajów UE, wszystkie pozostałe kraje Europy Zachodniej oraz Bałkany, a także Białoruś, Mołdawię, Rosję i Ukrainę.

Obecna sytuacja epidemiologiczna

Pomiędzy krajami istnieją istotne różnice w zapadalności na raka płuca i umieralności. Odsetki zachorowań i umieralności w Grecji, Danii i Belgii są niemal dwukrotnie wyższe niż w przypadku Szwecji, Finlandii, Luksemburga i Malty; patrz ryc. 1. Umieralność jest zasadniczo nieco niższa niż częstość występowania we wszystkich krajach, co świadczy o niskim przeżyciu chorych na raka płuca.

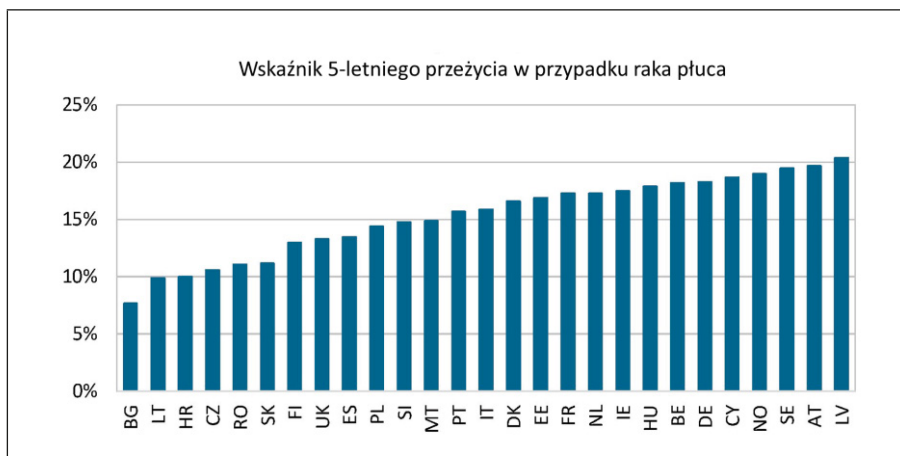


Rycina 1: częstość występowania raka płuca i umieralność na 100 000 mieszkańców w krajach europejskich (wskaźniki surowe dla obu płci), 2018 r.

Wskaźnik przeżycia w przypadku raka płuca w Europie jest niski. Średnie 5-letnie względne przeżycie dla obu płci wynosiło 13% w badaniu EUROCORE-5, obejmującym lata 2000-2007. W nowszym badaniu CONCORD-3 obejmującym lata 2010-2014 5-letnie przeżycie względne nadal mieściło się w zakresie 10-20% w większości krajów europejskich; patrz ryc. 2. Dla porównania czas przeżycia w przypadku raka piersi wynosił 80-90% w badaniu CONCORD-3. Oczekuje się jednak, że od tego czasu wskaźniki przeżycia w przypadku raka płuca poprawią się, ponieważ w ostatnich latach wprowadzono wiele nowych opcji terapeutycznych. Na przykład: najnowsze dane z okresu 2014-2018 pochodzące z rejestru nowotworów w Belgii wskazują, że 5-letnie przeżycie wynosi obecnie 20% u mężczyzn i 28% u kobiet.

Jedną z przyczyn niskiego czasu przeżycia w przypadku raka płuca jest późne rozpoznanie. Rozpoznanie zostaje zwykle postawione, gdy choroba jest już zaawansowana i rozprzestrzeniła się do innych narządów. Resekcja guza pierwotnego nie jest już wykonywana i co najmniej do połowy lat dwutysięcznych w celu złagodzenia objawów stosowano tylko chemioterapię lub leczenie paliatywne. Czas przeżycia u młodszych pacjentów z rakiem płuca jest średnio dłuższy niż u pacjentów starszych. W badaniu EUROCORE-5 5-letnie przeżycie u mężczyzn w wieku 15-44 lata wyniosło 22%, przy czym odsetek ten spadł do 7% u osób w wieku ≥ 75 lat. Częściowo można to wyjaśnić bardziej

radykalnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi u pacjentów młodszych niż u osób starszych, które mają często choroby współistniejące i niższy stopień sprawności.



Rycina 2: standaryzowane dla wieku wskaźniki 5-letniego przeżycia w przypadku raka płuca u pacjentów dorosłych (15-99 lat) w krajach europejskich, 2010-2014

Uwagi: wartości dla DE, ES, FR, IT i RO podano w oparciu o dane regionalne.

Nowa era leczenia farmakologicznego

Poza białaczką rak płuca był rodzajem nowotworu, który w ostatniej dekadzie charakteryzował się najwyższą liczbą nowych leków. W latach 2011-2012 Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziła 20 nowych leków do stosowania w leczeniu raka płuca. Większość z tych leków to terapie celowane, działające na określone mutacje biorące udział we wzroście i przeżyciu komórek raka płuca. Do stosowania w leczeniu raka płuca dopuszczono również cztery immunoterapie, które pomagają układowi odpornościowemu organizmu w rozpoznawaniu i niszczeniu komórek nowotworowych. Wszystkie one zostały zatwierdzone do stosowania w raku płuca.

Ograniczony dostęp pacjentów do leków stosowanych w leczeniu raka płuca pomimo rejestracji przez EMA stanowi poważne wyzwanie w wielu krajach Europy. Może to częściowo wyjaśniać duże różnice pomiędzy krajami pod względem odsetka przeżycia obserwowane na ryc. 2. Nie jest jednak jasne, w jakim odsetku kwalifikujący się pacjenci przerywają leczenie farmakologiczne. Nie jest też jasne, dlaczego kwalifikujący się pacjenci przerywają leczenie farmakologiczne w danym kraju. Potencjalnymi czynnikami determinującymi są: późne rozpoznanie, niedostateczne wykorzystanie lub brak szybkiej ścieżki, długi czas oczekiwania, niska świadomość i wykorzystanie badań genetycznych, dostęp do leczenia (np. czy szpitale stosują immunoterapię), brak wskaźników jakości oraz zbyt rygorystyczne wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego w oparciu o stopień sprawności pacjentów.

Zwiększenie liczby pacjentów poddawanych szybkiej i odpowiedniej najnowocześniejszej terapii farmakologicznej mogłoby wywrzeć istotny i długotrwały wpływ na pacjentów, członków rodzin i całe społeczeństwo.

Wyniki

Wskaźniki leczenia farmakologicznego (w %) w poszczególnych krajach i we wszystkich latach w okresie 2014-2020 zdefiniowano jako:

$$\text{Wskaźnik leczenia farmakologicznego} = \frac{\text{Liczba leczonych pacjentów}}{\text{Liczba pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia}}$$

Aby lepiej zrozumieć zarówno wielkość, jak i składowe obliczonego wskaźnika terapii farmakologicznej, w pierwszej części znajduje się punkt odniesienia do optymalnego leczenia. Następnie przedstawiono wyniki właściwe dla danego kraju, a główne trendy czasowe opisano wraz z różnicami pomiędzy krajami.

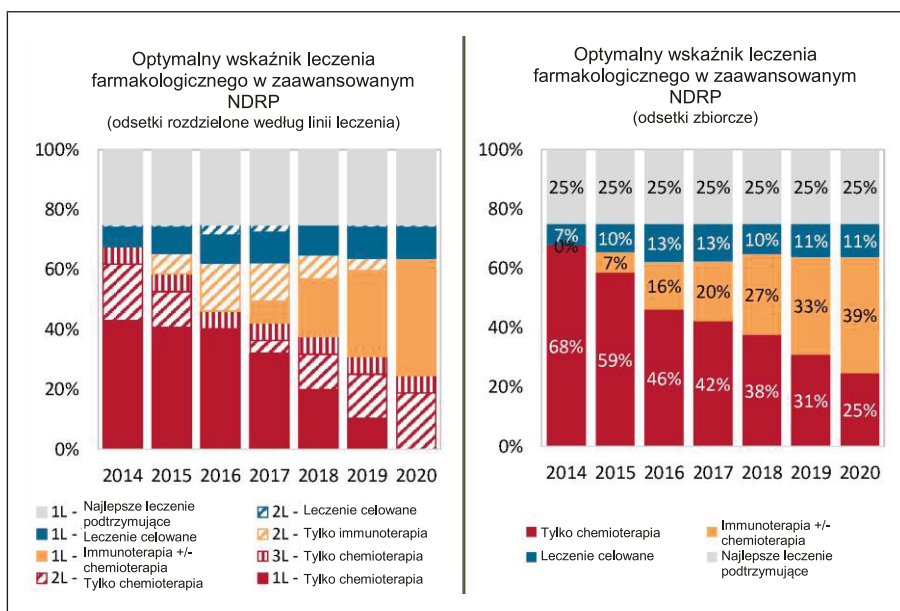
Punkt odniesienia

Wskaźnik leczenia farmakologicznego u chorych na zaawansowanego NDRP może teoretycznie wynosić od 0% (brak leczonych pacjentów) do 100% (wszyscy pacjenci są leczeni). Górna granica 100% to hipotetyczny cel. Pewien odsetek pacjentów będzie otrzymywał jedynie „najlepsze leczenie podtrzymujące” w pierwszej linii, ponieważ takie czynniki jak niski stopień sprawności według ECOG, obecność niektórych chorób współistniejących (takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek) lub podeszły wiek ograniczają stosowanie leczenia systemowego. Należy również zauważyć, że pacjenci z niskim stopniem sprawności według ECOG mają te same cechy co z ciężkimi chorobami współistniejącymi i starszym wiekiem.

Wytyczne ESMO dotyczące leczenia przerzutowego NDRP zalecają jedynie terapię systemową u wszystkich pacjentów z ECOG PS 0-2, a nie PS 3-4 (z wyjątkiem pacjentów z obecnością mutacji w genie EGFR). W wielu krajach brakuje dokładnych, publicznie dostępnych danych dotyczących rozkładu ECOG PS u chorych z nowo rozpoznany NDRP w stadium IIIB/C+IV. Na podstawie ograniczonych informacji około 75% nowo zdiagnozowanych chorych może mieć ECOG PS 0-2 w tej grupie chorych.

Rycina 3 przedstawia punkt odniesienia dla wskaźników leczenia farmakologicznego na podstawie wytycznych ESMO dotyczących leczenia przerzutowej postaci NDRP z lat 2014, 2016, 2018,

2019 i 2020, a także z roku zatwierdzenia przez EMA leków przeciwnowotworowych zalecanych przez ESMO. Ogólny wskaźnik leczenia farmakologicznego we wszystkich latach wynosi 75%. 75% punkt odniesienia opiera się na założeniu, że w przypadku być może mniej więcej 25% nowo zdiagnozowanych pacjentów stosowanie jakiegokolwiek terapii systemowej w pierwszej linii leczenia może nie być zalecane z powodu niskiego stopnia sprawności według ECOG; zamiast tego zalecane może być najlepsze leczenie podtrzymujące. Wśród pacjentów z nawrotem choroby rozpoznany we wcześniejszym stadium odsetek osób niekwalifikujących się do leczenia systemowego w pierwszej linii może być w rzeczywistości niższy niż 25%, chociaż nie znaleziono na potwierdzenie tego stanowiska badań. Wszyscy pacjenci, u których doszło do progresji w drugiej linii i trzeciej linii leczenia są domyślnie zliczani jako kwalifikujący się do otrzymywania terapii systemowej ze względu na to, w jaki sposób w tym raporcie zdefiniowano wskaźniki progresji. Wyjaśnia to, dlaczego ryc. 3 nie zawiera kategorii „2L/3L – najlepsze leczenie podtrzymujące”.



Rycina 3: optymalny wskaźnik leczenia farmakologicznego zaawansowanego NDRP na podstawie wytycznych ESMO.

Uwagi: 1L = leczenie pierwszej linii, 2L = leczenie drugiej linii, 3L = leczenie trzeciej linii. Tylko chemioterapia = chemioterapia w postaci dwulekowej lub w monoterapii z użyciem związków platyny, immunoterapia +/- chemioterapia = immunoterapia w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, leczenie celowane = terapia celowana, najlepsze leczenie podtrzymujące = brak leczenia przeciwnowotworowego. Zaawansowany NDRP dotyczy stadium IIIB/C+IV, natomiast wytyczne ESMO (od 2018 r.) odnoszą się wyłącznie do stadium IV. Założono, że 25% pacjentów zarówno nowo zdiagnozowanych, jak i z nawrotem choroby rozpoznanej we wcześniejszych stadiach, otrzyma jedynie najlepsze leczenie podtrzymujące w ramach leczenia pierwszej linii przez wszystkie lata. Założono również, że spośród pacjentów nowo zdiagnozowanych i pacjentów z nawrotem 55% będzie miało stopień sprawności według ECOG 0-1, a 20% ECOG 2 i wszyscy oni otrzymają terapię systemową. Założono, że 40% pacjentów otrzymujących leczenie systemowe w pierwszej linii otrzyma terapię systemową drugiej linii, a 30% pacjentów otrzymujących leczenie systemowe drugiego rzutu założono, że otrzyma terapię systemową trzeciej linii. Dlatego na rysunku nie ma kategorii „2L lub 3L – najlepsze leczenie podtrzymujące”. Przyjęto, że typ histologiczny to w 65% przypadków rak niepłaskonabłonkowy (w tym wszystkie mutacje kwalifikujące się do farmakoterapii), a w 35% rak płaskonabłonkowy; te same proporcje histologiczne przyjęto w przypadku pierwszej i drugiej linii. Założono, że odsetek mutacji kwalifikujących się do farmakoterapii wynosił 13%, ALK 4,5%, ROS1 1,5%, BRAF V600E 1,5%, NTRK 0,3%. Założono, że odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wynosił 54% i 25% w przypadku PD-L1 $\geq 50\%$ zarówno w przypadku choroby niepłaskonabłonkowej (z wyjątkiem wszystkich mutacji kwalifikujących się do farmakoterapii), jak i raka płaskonabłonkowego, przy czym takie same odsetki przyjęto również dla pierwszej i drugiej linii leczenia.

Rycina 3 podkreśla również szybką zmianę w zalecanych opcjach terapeutycznych w różnych liniach leczenia w latach 2014-2020. Najważniejsze trendy to wprowadzenie immunoterapii w drugiej linii leczenia raka płaskonabłonkowego w 2015 r. oraz rozszerzenie na typ niepłaskonabłonkowy w 2016 r., zastępując chemioterapię. W 2017 r. wprowadzono immunoterapię w pierwszej linii leczenia u osób z wysoką ekspresją PD-L1. Do 2020 r. immunoterapia zastąpiła chemioterapię jako jedyne leczenie pierwszej linii u wszystkich pacjentów² bez możliwych do leczenia zmian w genomie. Zmiana immunoterapii w drugiej linii na leczenie w pierwszej linii ponownie rozszerzyła rolę chemioterapii w leczeniu drugiej linii. Terapia celowana zwiększyła swoje udziały kosztem chemioterapii w leczeniu pierwszej linii z wprowadzeniem pierwszego inhibitora ALK w 2015 r., inhibitora ROS 1 w 2016 r., inhibitora BRAF w 2017 r. oraz inhibitora NTRK w 2019 r. Leczenie celowane drugiej linii u pacjentów z obecnością mutacji w genie EGFR zastąpiło chemioterapię w latach 2016-2018, przed zmianą leczenia ozymertynibem na preferowaną terapię pierwszej linii. Wytyczne ESMO nie opisują szczegółowo leczenia trzeciej linii z wyjątkiem pacjentów ALK-dodatnich. Po zastosowaniu schematów leczenia trzeciej linii opisanych w innych źródłach chemioterapia została uznana za standardową opcję terapeutyczną we wszystkich latach.

Wyniki dla poszczególnych krajów

Wyniki obliczeń wskaźników leczenia lekami przeciwnowotworowymi u chorych na zaawansowanego NDRP w latach 2014-2020 przedstawiono osobno dla każdego kraju na poniższych rycinach. Wskaźniki leczenia na 2020 r. są mniej wiarygodne niż w przypadku innych lat ze względu na niepewny wpływ pandemii COVID-19 na oficjalne liczby pacjentów onkologicznych. Różnice pomiędzy poszczególnymi krajami opisano w następnym punkcie. Na podstawie wyników dla poszczególnych krajów można poczynić kilka najważniejszych obserwacji.

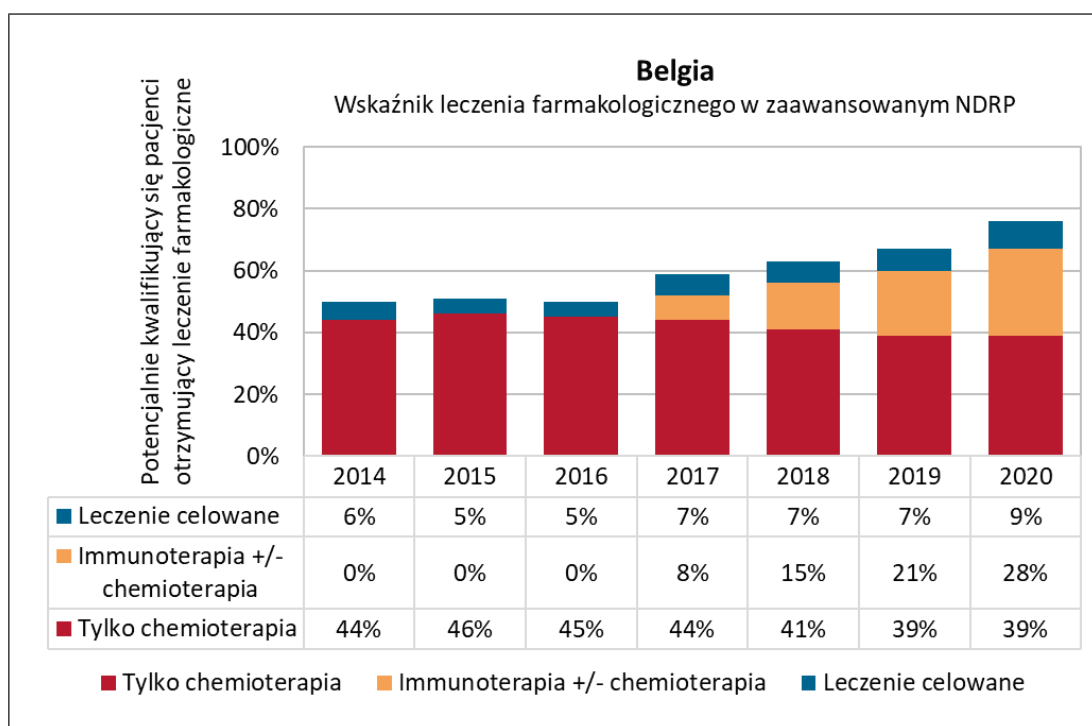
Ogólne wskaźniki leczenia farmakologicznego (tj. opisujące, czy pacjenci z rozpoznaną chorobą otrzymują jakikolwiek lek przeciwnowotworowy) zasadniczo wzrastały z czasem. Oznacza to, że odsetek pacjentów otrzymujących jedynie najlepsze leczenie (np. narkotyczne i nienarkotyczne leki przeciwbólowe, kortykosteroidy i leki działające na przewód pokarmowy) w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia malał z czasem. Niektórzy pacjenci mogą otrzymywać tylko radioterapię lub mieć wykonany zabieg chirurgiczny, ale zwykle przed lub po zastosowaniu tych metod leczenia otrzymywaliby również leczenie systemowe. Ten wzrost w zakresie wykorzystania syste-

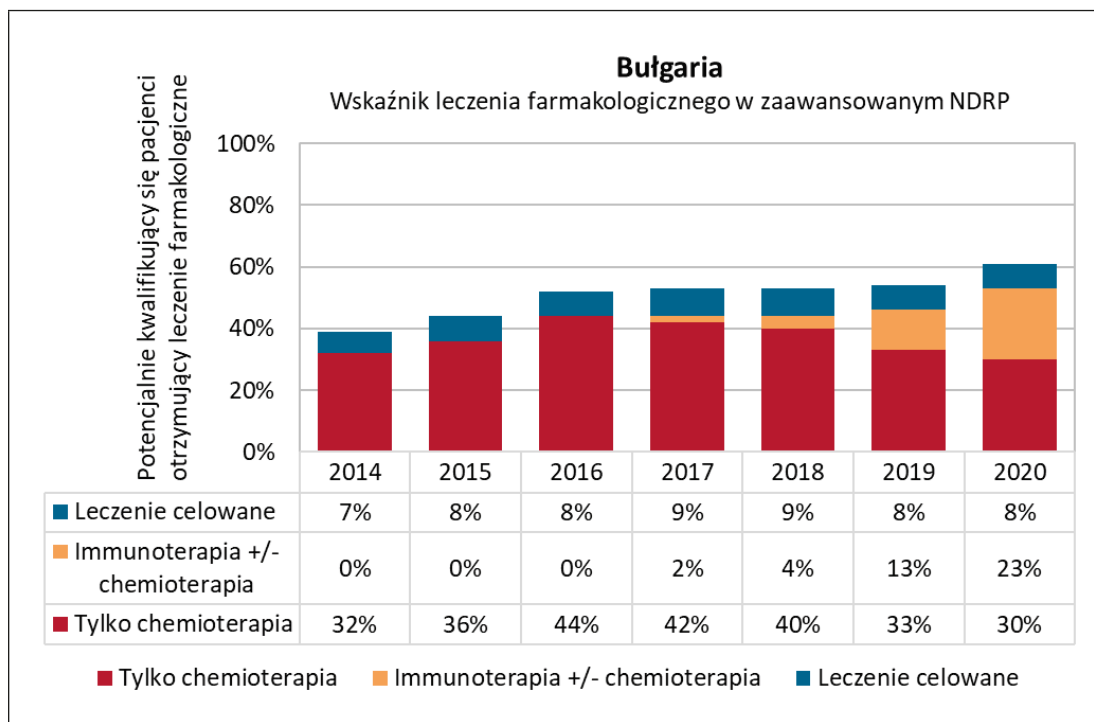
2. W wytycznych ESMO nie zalecano stosowania immunoterapii i chemioterapii w leczeniu pierwszej linii u chorych z ECOG PS 2 (tylko z PS 0-1) do 2018 r., ale zalecano immunoterapię w leczeniu drugiej linii u chorych z ECOG PS 0-2, jeśli w leczeniu pierwszej linii zastosowano chemioterapię z użyciem pochodnej platyny. W wytycznych z 2019 r. skojarzenie immunoterapii i chemioterapii w leczeniu pierwszej linii rozszerzono na PS 2, chociaż chemioterapia z zastosowaniem pochodnej platyny była nadal wymieniana jako alternatywa. W wytycznych z 2020 r. usunięto chemioterapię opartą na związkach platyny i zalecono jedynie immunoterapię z chemioterapią lub bez chemioterapii w leczeniu pierwszej linii u pacjentów ze stopniem sprawności ogólnej 0-2.

mowego leczenia farmakologicznego na ogół zbiegał się z wprowadzeniem immunoterapii. W Finlandii, Irlandii i Holandii odsetek leczonych pacjentów pozostał zasadniczo niezmienny nawet po wprowadzeniu immunoterapii.

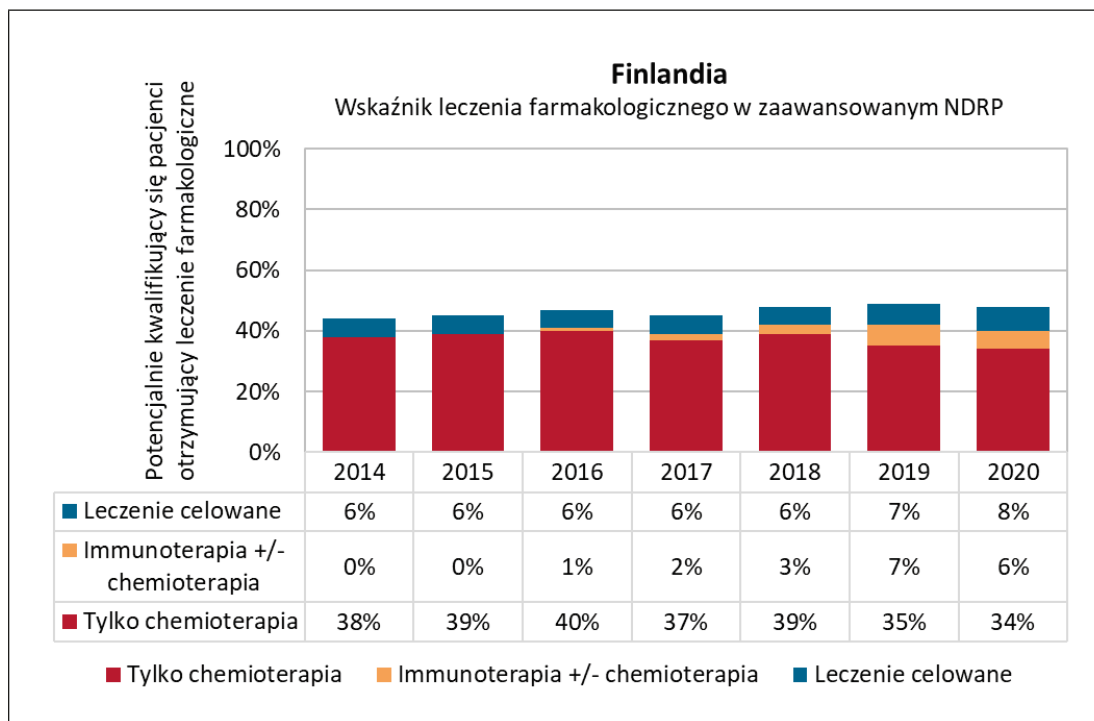
Składowe wskaźniki leczenia farmakologicznego (tj. opisujące rodzaj leczenia przeciwnowotworowego podawanego pacjentom) zmieniały się stopniowo w czasie, zgodnie z następującym wzorem:

- Odsetek pacjentów leczonych za pomocą terapii celowanej był raczej niewielki, ale nieznacznie wzrastał.
- Odsetek pacjentów leczonych immunoterapią (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią) wzrastał stopniowo z upływem czasu po wstępnej refundacji.
- Odsetek pacjentów leczonych chemioterapią (w monoterapii lub w postaci dwulekowej z zastosowaniem pochodnej platyny lub prawdopodobnie z inhibitorami angiogenezy) malał stopniowo z czasem. Spadki były najczęściej mniejsze niż jednoczesne wzrosty w zakresie terapii celowanej i immunoterapii. Wydawało się zatem, że chemioterapia nadal jest stosowana u znacznej części pacjentów. Można to wyjaśnić jej rosnącą rolą w leczeniu drugiej linii, co częściowo kompensowało zmianę w leczeniu pierwszej linii.

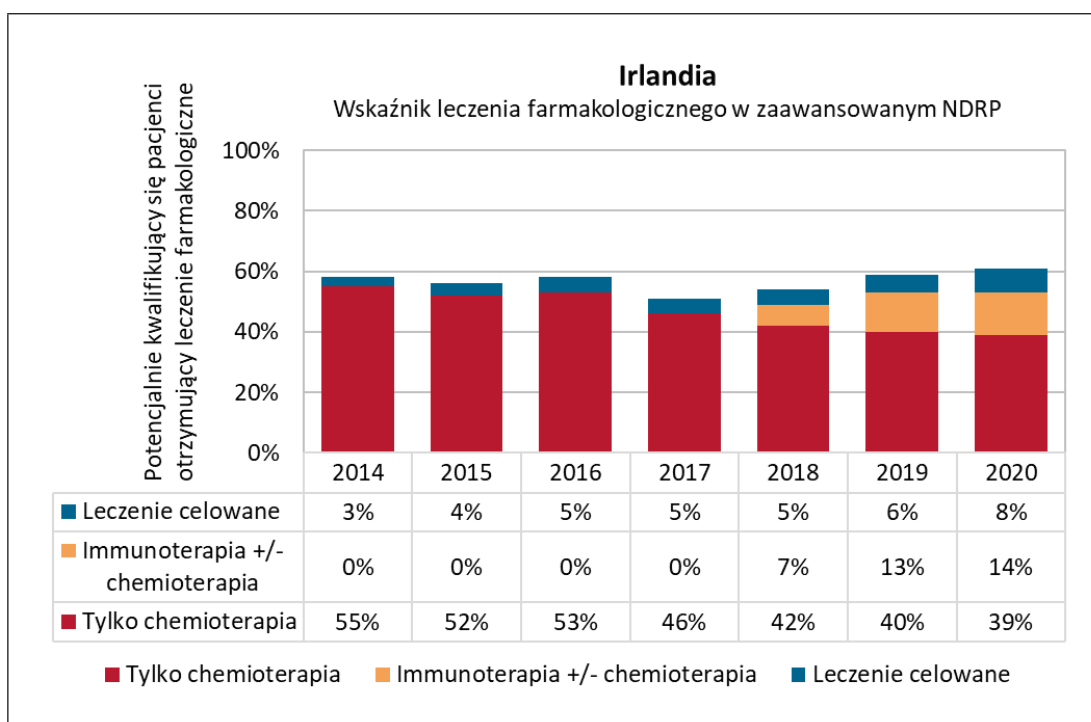
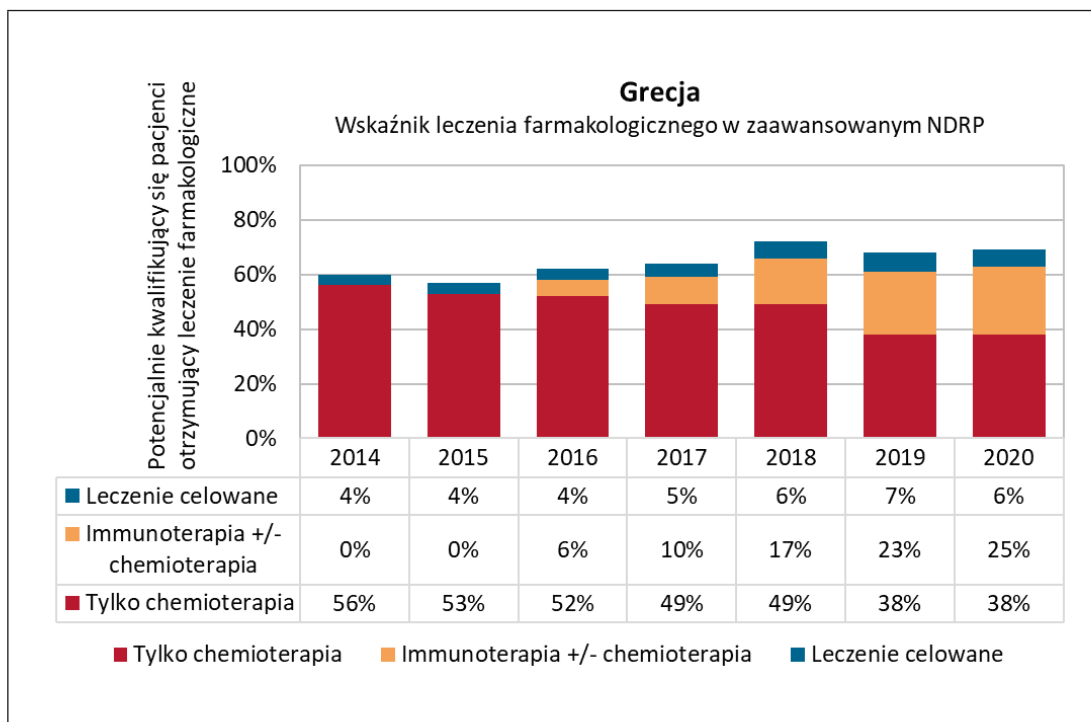


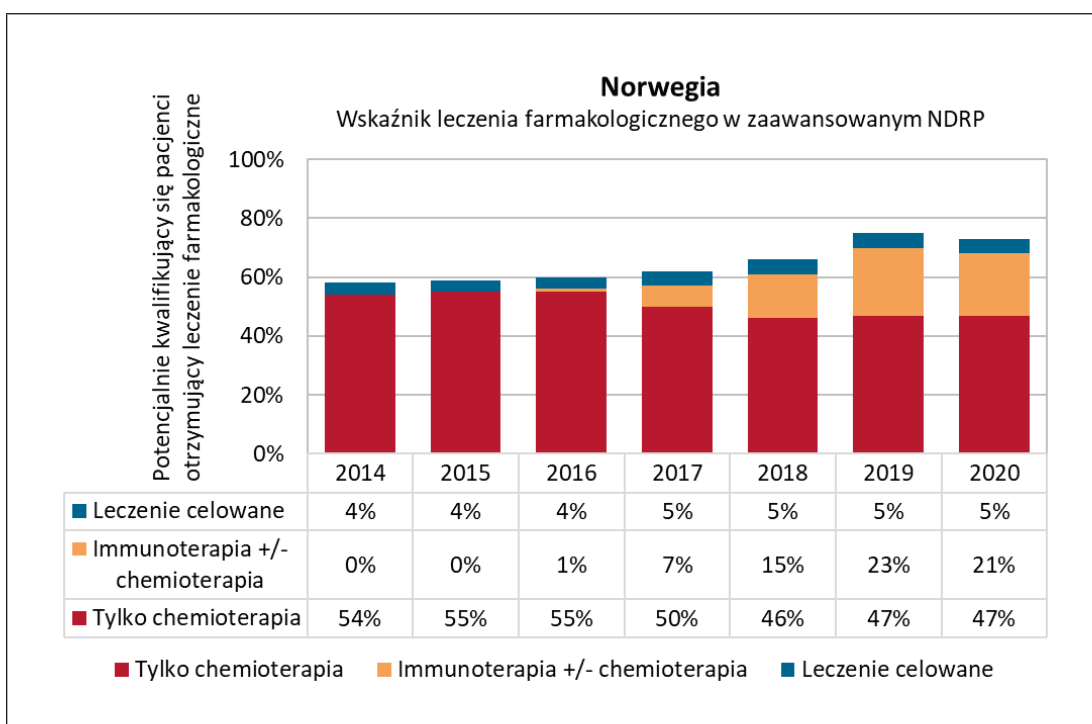
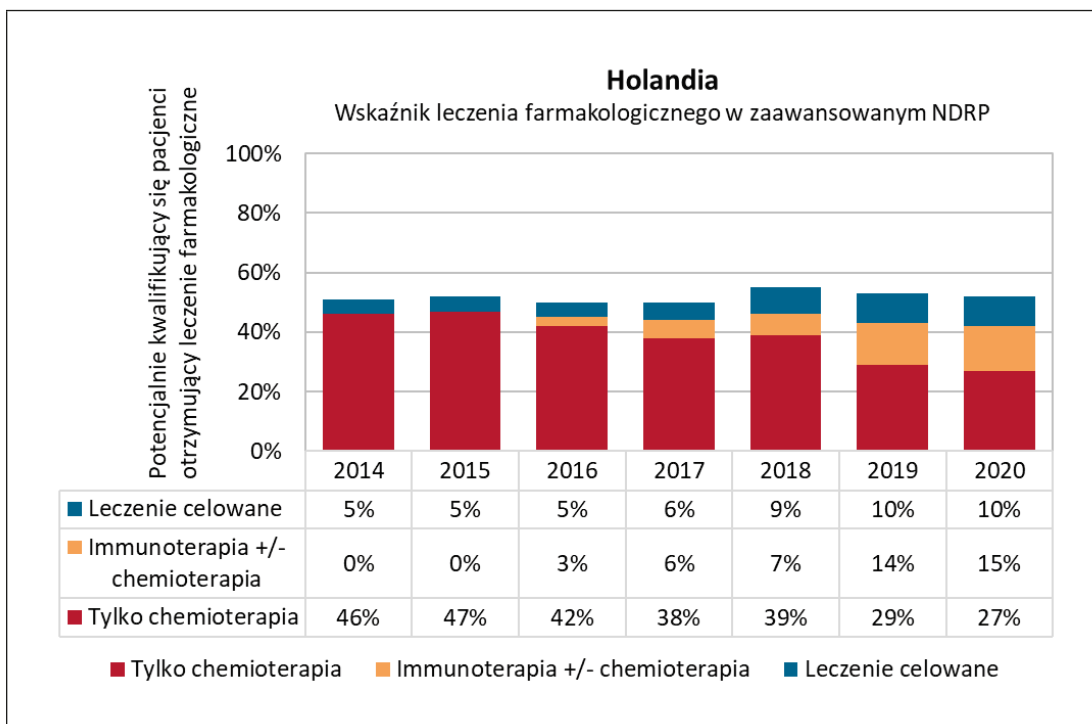


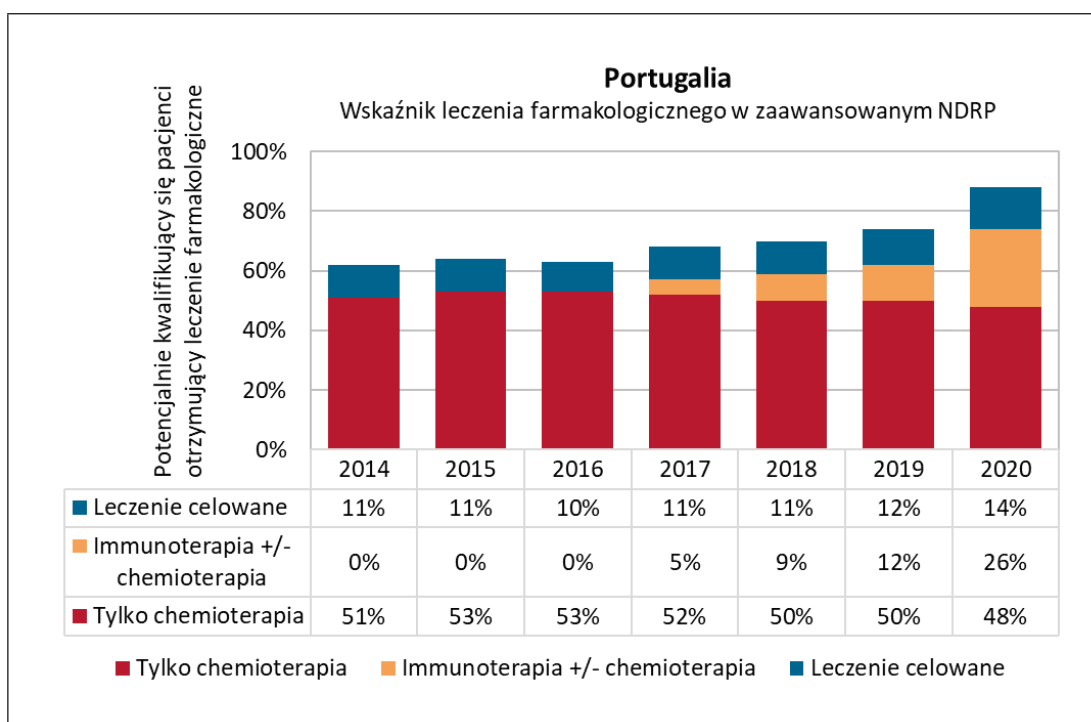
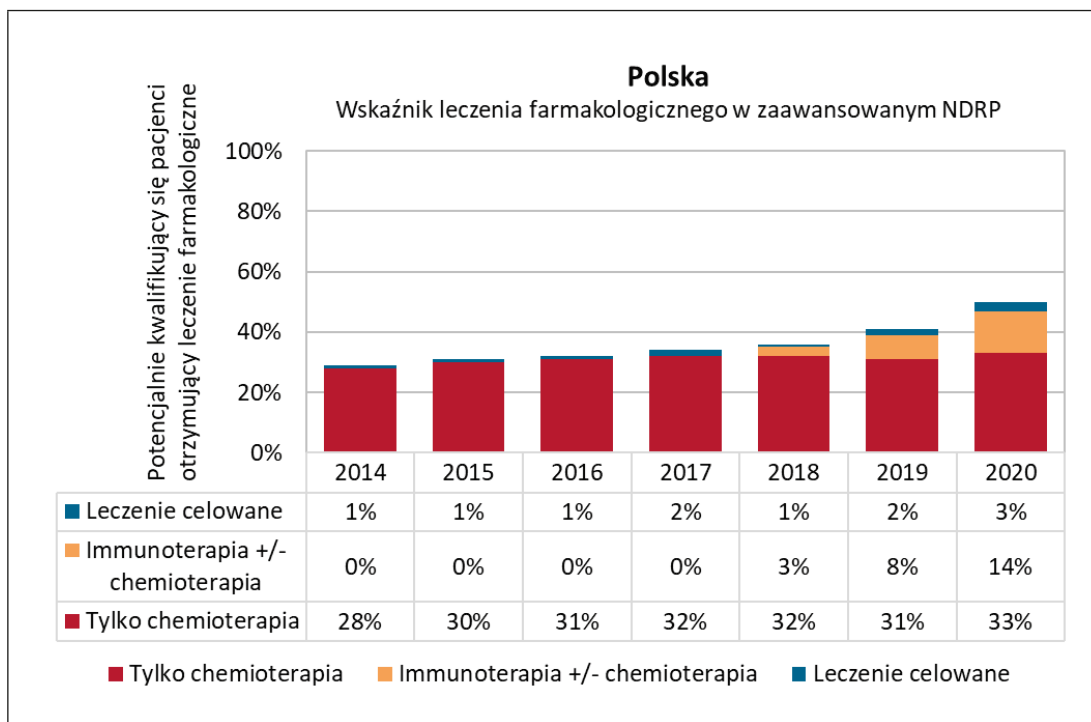
Uwagi: wzrost odsetka chemioterapii w latach 2015-2016 wynika z nagłego wzrostu sprzedaży pemetreksedu według danych IQVIA.



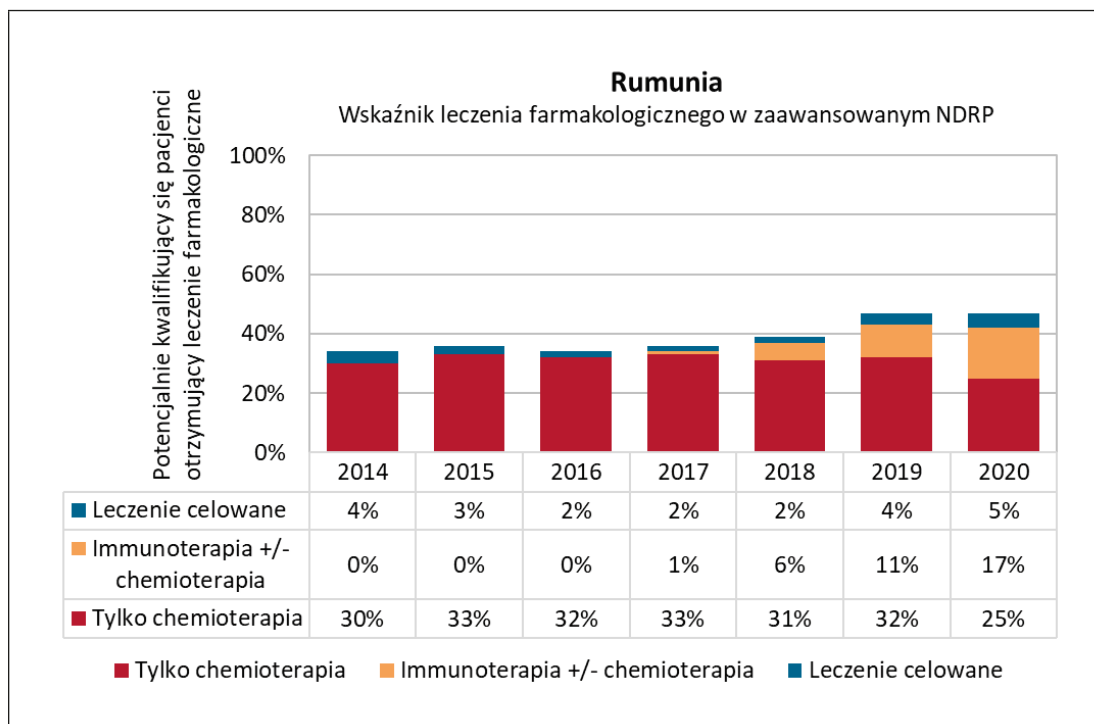
Uwagi: ponieważ immunoterapie są lekami stosowanymi w warunkach szpitalnych bez precyzyjnych dat refundacji, analiza jest mniej wiarygodna, ponieważ określone wskazania (zarówno NDRP, jak i inne niż NDRP) mogą być przeszacowane lub niedoszacowane. Jednakże wcześniejsze badania wskazały również na niewielkie wykorzystanie leków immunoterapeutycznych w Finlandii (na podstawie danych sprzedażowych IQVIA).



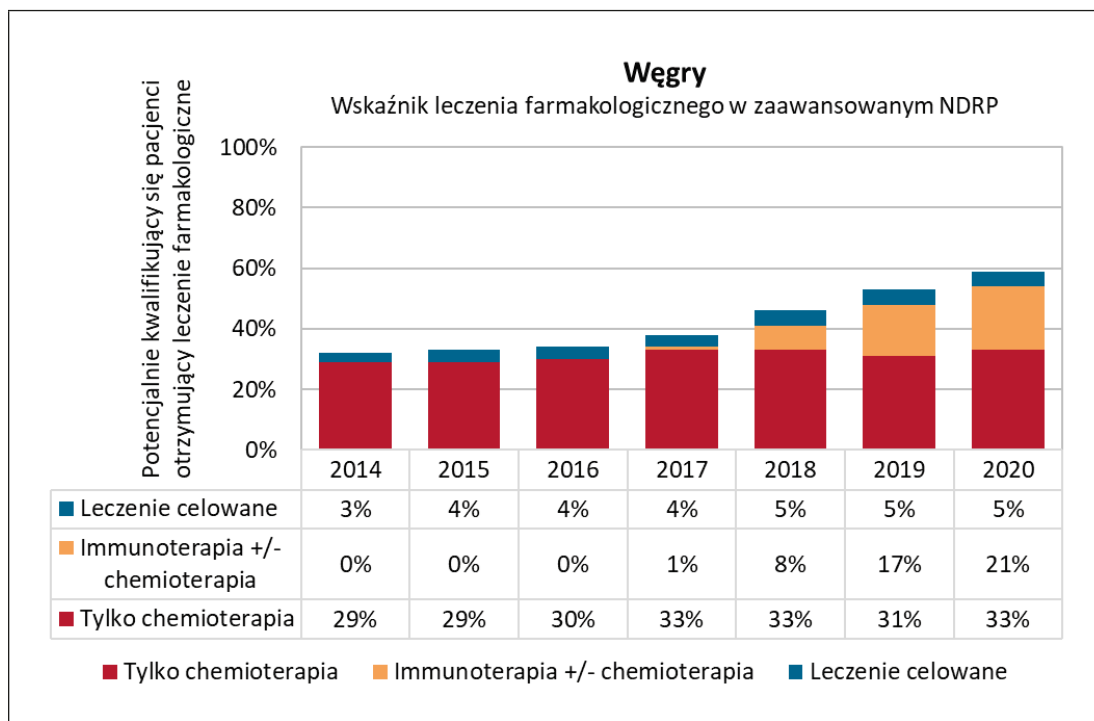


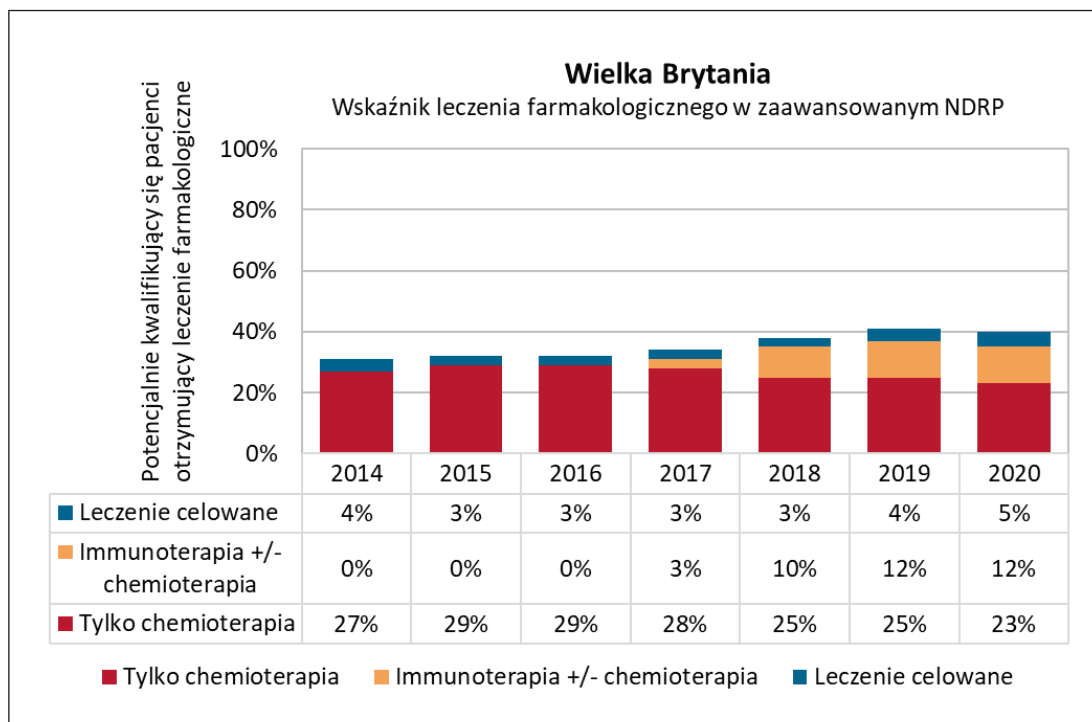


Uwagi: wysoki odsetek terapii celowanej w porównaniu z innymi krajami może wynikać z większej częstości występowania mutacji w genie EGFR i ALK u chorych na NDRP w Portugalii; patrz Tabela A6.



Uwagi: zmniejszenie odsetka terapii celowanej w latach 2014-2017 wynika z ciągłego spadku sprzedaży erlotynibu bez równoważącego rozwoju innych inhibitorów EGFR.





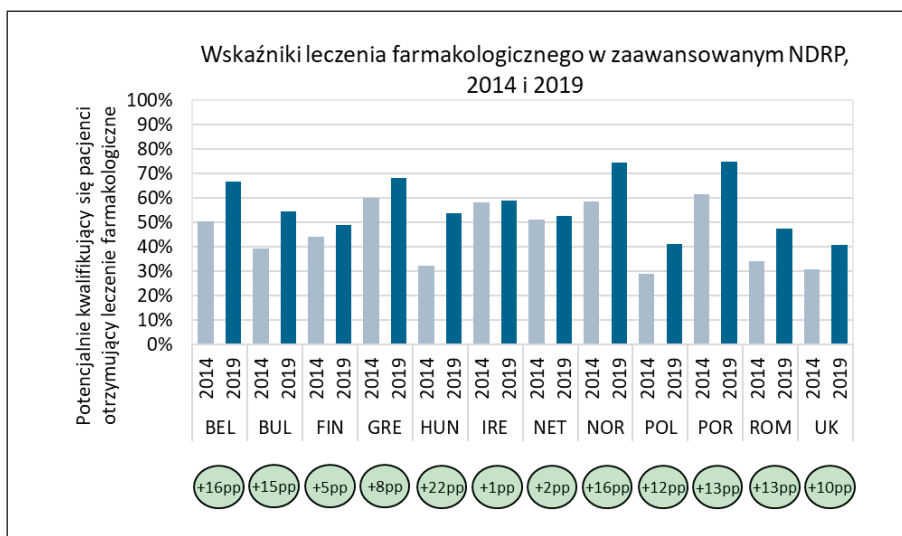
Uwagi: krajowy (Anglia + Walia) wskaźnik leczenia farmakologicznego pacjentów z NDRP w stadium IIIB/C+IV z dowolnym PS według ECOG wyniósł 35% w 2018 r., zgodnie z National Lung Cancer Audit (dane przedstawione przez prof. Michaela D. Peake podczas lokalnych warsztatów). Wartość ta jest bardzo zbliżona do 38% w 2018 r. w Wielkiej Brytanii, jak obliczono w tym raporcie.

Porównanie krajów

Porównanie szacowanych wskaźników leczenia farmakologicznego we wszystkich krajach daje kilka istotnych wyników. Po pierwsze, wskaźniki leczenia farmakologicznego różniły się znacznie w poszczególnych krajach we wszystkich latach; patrz ryc. 4. W 2014 r. wahały się one od około 30% na Węgrzech, w Polsce i Wielkiej Brytanii do prawie 60% w Irlandii i Norwegii. Różnica pomiędzy krajami o najniższym i najwyższym wskaźniku leczenia nie zmniejszała się z upływem czasu. W 2019 r. wskaźniki leczenia mieściły się w zakresie od około 40% w Polsce i Wielkiej Brytanii do 75% w Norwegii i Portugalii, podczas gdy w większości innych krajów wskaźniki leczenia wynosiły mniej więcej 50-60%.

Po drugie, większość krajów nie osiągnęła poziomu odniesienia opartego na wytycznych ESMO wynoszącego około 75% dla ogólnego wskaźnika leczenia farmakologicznego we wszystkich latach, pomimo poprawy z upływem czasu we wszystkich krajach w latach 2014-2019; patrz ryc. 4. Norwegia i Portugalia były jedynymi krajami, które osiągnęły punkt odniesienia w 2019 r. Interesujące jest również, w jaki sposób wskaźniki leczenia w Finlandii, Irlandii i Holandii pozostawały praktycznie stałe, podczas gdy w wielu innych krajach rozpoczęto, jak się wydaje, leczenie wielu dodatkowych pacjentów.

Po trzecie, nie ma wyraźnej korelacji pomiędzy poziomem rozwoju ekonomicznego krajów a ogólnymi wskaźnikami leczenia farmakologicznego. Współczynnik zależności pomiędzy ogólnymi wskaźnikami leczenia farmakologicznego a produktem krajowym brutto (GDP) per capita (mierzone według paritetów siły nabywczej; źródło Eurostat) wyniósł +0,09 w 2019 r.



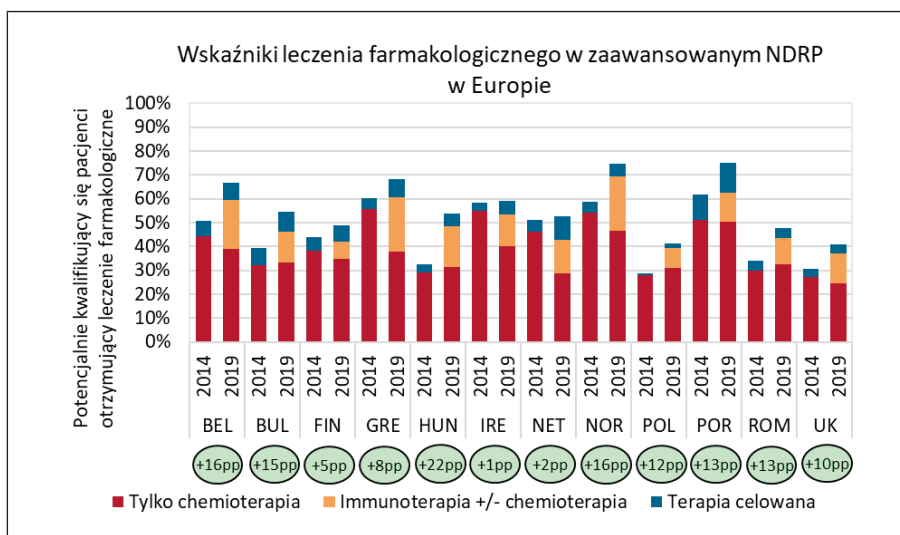
Rycina 4: wskaźniki leczenia farmakologicznego (ogółem) w zaawansowanym NDRP w latach 2014 i 2019.

Uwagi: pp = punkty procentowe. Stosunkowo wysoka liczba przypadków tylko na podstawie aktu zgonu wśród liczb zachorowań na Węgrzech wprowadza tendencję spadkową do wskaźników leczenia.

Po czwarte, składowe częstości leczenia farmakologicznego uległy znaczącej zmianie w latach 2014-2019; patrz ryc. 5. Typowy wzorzec był taki, że odsetek pacjentów otrzymujących terapię celowaną nieznacznie wzrósł, immunoterapia (jako monoterapia lub w połączeniu z chemioterapią) została wprowadzona w tym okresie i była stosowana u coraz większej liczby pacjentów, podczas gdy chemioterapia (jako monoterapia lub jako terapia dwulekowa oparta na związkach platyny) była stosowana u coraz mniejszej liczby pacjentów.

Po piąte, składowe wskaźników leczenia farmakologicznego w 2019 r. znacznie odbiegały od poziomu odniesienia opartego o wytyczne ESMO w tym roku; patrz ryc. 5 i punkt odniesienia na ryc. 3. Sugeruje to, że wielu pacjentów nie otrzymało optymalnej terapii farmakologicznej. Oczywiście było zbyt małe wykorzystanie zarówno terapii celowanej (z wyjątkiem Portugalii), jak i immunoterapii, a zamiast tego wydawało się, że pacjenci otrzymywali – w większości przypadków klinicznie gorszą – chemioterapię. W rzeczywistości składowe wskaźników leczenia w 2019 r. przypominały w wielu krajach punkt odniesienia z lat 2016-2017. Rozbieżność pomiędzy leczeniem zalecanym w wytycz-

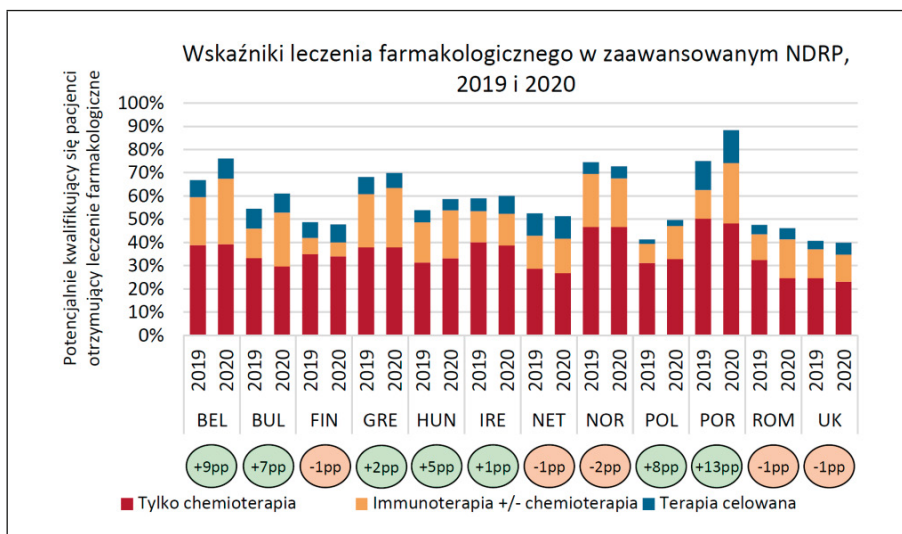
nych a leczeniem faktycznie zastosowanym była zauważalna we wszystkich latach, a szczególnie po 2015 r., kiedy EMA zatwierdziła wstępnie immunoterapię. Rozbieżność była również zauważalna niezależnie od ogólnego leczenia farmakologicznego w danym kraju.



Rycina 5: Odsetki leczenia farmakologicznego (według rodzaju terapii) w zaawansowanym NDRP w latach 2014 i 2019.

Uwagi: pp = punkty procentowe. Stosunkowo wysoka liczba przypadków tylko na podstawie aktu zgonu wśród liczb zachorowań na Węgrzech wprowadza tendencję spadkową do wskaźników leczenia.

Pięć kluczowych wyników opisanych powyżej obowiązuje również, jeśli zakres czasowy zostanie wydłużony do 2020 r. Jednak szacunki wskaźników leczenia farmakologicznego w 2020 r. są bardziej niepewne ze względu na niepewny wpływ pandemii COVID-19 na potencjalnie kwalifikującą się liczbę pacjentów. Rycina 6 porównuje wskaźniki leczenia farmakologicznego w latach 2019 i 2020. W mniej więcej połowie krajów ogólny wskaźnik leczenia farmakologicznego pozostał zasadniczo niezmienny. W ujęciu bezwzględny kraje te leczyły mniej pacjentów w 2020 r. niż w 2019 r., jednak liczba pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii zmniejszyła się w okresie od 2019 do 2020 r.. W pozostałych krajach ogólny wskaźnik leczenia farmakologicznego wzrósł dość znacząco (pomimo spadku liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia). Tak duży wzrost może wydawać się nieuchronny i odzwierciedla raczej przeszacowanie negatywnego wpływu pandemii na liczbę pacjentów z nowo rozpoznanym rakiem płuca (zwłaszcza w zaawansowanym stadium) i/lub na efekt nagromadzenia leków przeciwnowotworowych.



Rycina 6: Odsetki leczenia farmakologicznego (według rodzaju terapii) w zaawansowanym NDRP w latach 2019 i 2020.

Uwagi: pp = punkty procentowe. Stosunkowo wysoka liczba przypadków tylko na podstawie aktu zgonu wśród liczb zachorowań na Węgrzech wprowadza tendencję spadkową do wskaźników leczenia.

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale pokazują, że większość krajów osiągała daleko od optymalnych całkowitych wskaźników leczenia farmakologicznego w 1985 r. pomimo poprawy w miarę upływu czasu. Ponadto składowe wskaźników leczenia farmakologicznego wskazują na niedostateczne wykorzystanie nowoczesnych opcji terapeutycznych na rzecz nadmiernego wykorzystania chemioterapii. Wymaga to lepszego zrozumienia czynników wywołujących te wzorce.

Ograniczenia

Ważne jest podkreślenie, że obliczenie wskaźników leczenia farmakologicznego jest przybliżone na podstawie najlepszych dostępnych zbiorczych danych krajowych. Należy je traktować jako uzupełnienie badań rejestrowych z analizą danych na poziomie pacjenta. Na uwagę zasługują pewne ograniczenia, jeśli chodzi o interpretację ogólnej wielkości, a także składowych wskaźników leczenia farmakologicznego.

- Dane sprzedażowe IQVIA: jakość i kompletność danych sprzedażowych w niektórych krajach może nie być do końca dokładna. Nowsze, chronione patentem leki dostępne tylko u jednego dostawcy są łatwiejsze do wychwycenia niż starsze leki dostępne jako preparaty generyczne (leki chemioterapeutyczne), w przypadku których istnieje wielu dostawców. Wyrównanie danych zastosowano w celu usunięcia skrajnych wartości odstających w danych sprzedażowych w kilku krajach.

- Pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych: dane sprzedażowe IQVIA nie uwzględniają stosowania leków u pacjentów włączonych do badań klinicznych (przynajmniej nie w grupie terapeutycznej). Prowadzi to do niedoszacowania liczby leczonych chorych na zaawansowanego NDRP.
- Program wczesnego/rozszerzonego/kontrolowanego dostępu: pacjenci otrzymujący nowe leki nierefundowane w ramach programu wczesnego/rozszerzonego/kontrolowanego dostępu nie są uwzględniani. Prowadzi to do niedoszacowania liczby leczonych chorych na zaawansowanego NDRP w krajach, w których dostępne są takie programy.
- Zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami: stosowanie leków w różnych grupach pacjentów wywnioskowano na podstawie wskazań refundowanych. Zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami może prowadzić do przeszacowania liczby leczonych chorych na zaawansowanego NDRP (jeśli lek jest refundowany w leczeniu NDRP, ale stosowany w innych wskazaniach nierefundowanych) lub do niedoszacowania (jeśli lek nie jest refundowany w leczeniu NDRP, ale mimo to stosowany w leczeniu NDRP).
- Dawkowanie leków: średnia dawka na jednego pacjenta została ustalona na podstawie dawki zarejestrowanej. Jeśli dawka zostanie zmniejszona u niektórych pacjentów, np. z powodu działań niepożądanych, może to skutkować niedoszacowaniem liczby leczonych chorych na zaawansowanego NDRP. Jest to słuszne tylko wtedy, gdy otwarte fiolki, które nie zostaną wykorzystane w całości, nie mogą zostać podane innym pacjentom – zazwyczaj leki takie nie są podawane innym chorym i muszą zostać usunięte, w takim przypadku może wystąpić niedoszacowanie danych.
- Czas trwania leczenia: długość leczenia w przeliczeniu na pacjenta opierała się na medianie czasu trwania leczenia obserwowanej w badaniach klinicznych. Krótsza terapia w praktyce klinicznej w porównaniu z badaniami klinicznymi (np. ze względu na różne cechy pacjentów, a nawet ograniczoną liczbę refundowanych cykli leczenia) prowadziłyby do niedoszacowania liczby leczonych chorych na zaawansowanego NDRP.
- Odsetki nawrotów i progresji: częstość nawrotów choroby zdiagnozowanej we wcześniejszym stadium zaawansowania oraz częstość progresji w drugiej i trzeciej linii leczenia zostały ustalone na podstawie wcześniej opublikowanych badań w celu uzyskania najbardziej wiarygodnych wartości. Te wartości zostały zweryfikowane przez krajowych ekspertów zarówno w ankiecie, jak i podczas warsztatów, ale nie ma gwarancji, że wartości te są na pewno dokładne bez uzyskania szczegółowej analizy krajowych danych na poziomie pacjenta. Częstość występowania

mogła również ulec zmianie wraz ze zmieniającymi się standardami terapeutycznymi w różnych liniach leczenia zaawansowanego NDRP.

- Leczenie w późniejszych liniach: uwzględniono pacjentów leczonych do trzeciej linii leczenia. Niektórzy pacjenci mogą nadal mieć stan sprawności odpowiedni do otrzymania dalszej terapii systemowej. Ich wykluczenie prowadzi do niewielkiego niedoszacowania liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego. Stosowanie leku przez pacjentów poza trzecią linią leczenia jest przypisywane chorym we wcześniejszych liniach leczenia, co prowadzi do niewielkiego przeszacowania liczby leczonych chorych na zaawansowanego NDRP.
- Szacunki za 2020 r.: obliczona potencjalnie kwalifikująca się liczba pacjentów jest niepewna. We wszystkich krajach, w których dostępne są dane, zaobserwowano spadek liczby pacjentów z nowo rozpoznany rakiem płuca. Zmniejszenie liczby chorych na raka płuca mogło być większe we wcześniejszych stadiach i mniejsze w późniejszych stadiach. W tym przypadku liczba pacjentów była niedoszacowana, ponieważ ten sam rozkład stadiów zastosowano we wszystkich latach. Ponadto obliczona liczba leczonych pacjentów mogła zostać przeszacowana w przypadku nagromadzenia określonych leków, ponieważ w danym roku założono, że wszystkie leki sprzedane w danym roku zostały podane pacjentom. Podsumowując, może dojść do przeszacowania wskaźników leczenia w 2020 r.

Najważniejsze informacje – dane

- Nie są dostępne porównywalne dane dotyczące wskaźników leczenia farmakologicznego w zaawansowanym NDRP na podstawie danych uzyskanych na poziomie pacjenta z krajowych rejestrów nowotworów ani dokumentacji szpitalnej.
 - Opublikowane badania różnią się pod względem liczby leczonych pacjentów (licznik wskaźnika leczenia) oraz całkowitej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia (mianownik wskaźnika leczenia). Ogranicza to porównanie leków w poszczególnych krajach.
 - Wykorzystanie zbiorczych danych krajowych – zarówno w odniesieniu do sprzedaży ilościowej leków onkologicznych, jak i liczby pacjentów – może służyć jako przybliżenie wskaźników leczenia farmakologicznego. Oszacowanie to musi być oparte na kilku założeniach i w sposób naturalny daje wyniki surowe. Należy je traktować jako uzupełnienie badań rejestrowych z analizą danych na poziomie pacjenta.
- Analiza przedstawiona w tym raporcie pokazuje, że znaczny odsetek potencjalnie kwalifikujących się pacjentów z zaawansowanym NDRP w Europie pozostaje nieleczonych lekami przeciw-

nowotworowymi pomimo klinicznego zalecenia dotyczącego zastosowania leków przeciwnowotworowych.

- W poszczególnych krajach odnotowano bardzo duże różnice we wskaźnikach leczenia. Norwegia i Portugalia miały najwyższe wskaźniki leczenia w 2019 r. i były jedynymi krajami, które wydawały się osiągnąć przybliżony poziom odniesienia oparty o wytyczne ESMO wynoszący około 75% dla ogólnego wskaźnika leczenia w tym roku. Natomiast Polska i Wielka Brytania charakteryzowały się najniższymi wskaźnikami leczenia zarówno w 2014 r. (około 30%), jak i 2019 r. (około 40%) i wydaje się, że leczeniu poddaje się tam jedynie mniej więcej połowę pacjentów, dla których zgodnie z wytycznymi zalecane jest leczenie farmakologiczne.
 - W większości krajów odsetek leczonych pacjentów znacznie wzrósł, natomiast w Finlandii, Irlandii i Holandii pozostał stabilny. Wzrost ten zbiegł się z wprowadzeniem immunoterapii. Zmiana standardu leczenia mogła wywołać ponowne zainteresowanie leczeniem tej grupy pacjentów po prawie dwudziestu latach stosowania jedynie chemioterapii opartej na platynie, która charakteryzowała się stosunkowo słabymi wynikami.
 - Wydawało się, że nie ma korelacji między siłą ekonomiczną kraju a wielkością ogólnych wskaźników leczenia. Na przykład: kraje Portugalia i Norwegia, Rumunia i Finlandia oraz Polska i Wielka Brytania są podobne pomimo dużych różnic w poziomie rozwoju ekonomicznego.
- Analiza przedstawiona w tym raporcie pokazuje, że wielu chorych na zaawansowanego NDRP otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe jest leczonych z wykorzystaniem nieaktualnych opcji terapeutycznych.
 - Ogólny wzorzec w większości krajów w latach 2014-2020 wskazuje na niewielki wzrost odsetka pacjentów leczonych terapią celowaną, znaczny wzrost odsetka pacjentów leczonych immunoterapią (monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią) po początkowej refundacji oraz spadek odsetka pacjentów leczonych chemioterapią (leczenie skojarzone lub monoterapia oparta na związkach platyny).
 - Wprowadzenie na rynek immunoterapii i nowych leków celowanych doprowadziło do poważnych zmian w zalecanych opcjach terapeutycznych. Wydawało się, że pacjenci nie otrzymują standardowego leczenia w porównaniu z przybliżonym punktem odniesienia opartym na wytycznych ESMO. Często było zbyt rzadkie stosowanie zarówno terapii celowanej, jak i immunoterapii. Było to niezależne od tego, czy w danym kraju ogólny

wskaźnik leczenia był wysoki czy niski. W rzeczywistości kraje, w których osiągnięto oparty o wytyczne ESMO punkt odniesienia dla ogólnego leczenia, wydają się pozostawać w tyle o mniej więcej 2-3 lata w stosunku do rodzaju opcji terapeutycznych, zalecanych w wytycznych ESMO.

Najważniejsze informacje – bariery

Bariery dla osiągnięcia wysokich wskaźników leczenia farmakologicznego oraz stosowania nowoczesnych opcji terapeutycznych są liczne w każdym kraju. Wiele zidentyfikowanych barier jest również wspólnych dla kilku krajów.

Zasadniczo pacjenci nie są leczeni z następujących przyczyn:

- **Zły stan sprawności pacjenta w momencie postawienia rozpoznania.** Późne rozpoznanie zwiększa odsetek pacjentów w złym stanie sprawności (w skali ECOG PS 3-4), u których nie zaleca się leczenia systemowego. Ponadto choroby współistniejące (takie jak choroby układu sercowo-naczyniowego czy choroby nerek) i podeszły wiek mogą uniemożliwić leczenie systemowe, chociaż ci pacjenci mają takie same cechy jak pacjenci z niskim wynikiem ECOG PS.
- **Opóźnienia czasu rozpoczęcia leczenia.** Długie opóźnienia pomiędzy rozpoznaniem a rozpoczęciem leczenia mogą sprawić, że pacjenci nie będą kwalifikować się do leczenia systemowego, ponieważ w tym okresie ich stan sprawności może ulec pogorszeniu. Opóźnienia w badaniach diagnostycznych (badania patomorfologiczne i testy genomowe) stanowią główne wąskie gardło. Możliwe są również długie opóźnienia do uzyskania decyzji dotyczącej leczenia i jego rozpoczęcia. Opóźnienia te wynikają z ograniczonej infrastruktury diagnostycznej, niedoborów kadrowych (zwłaszcza patomorfologów) oraz ogólnych niedoborów pod względem liczby łóżek szpitalnych i miejsc opieki. Pacjenci mogą również zagubić się w przypadku skierowania z jednego szpitala do drugiego w trakcie procesu diagnostycznego poprzedzającego rozpoczęcie leczenia.
- **Wąskie kryteria kwalifikacji do leczenia farmakologicznego.** Niektóre krajowe wytyczne kliniczne i/lub wytyczne dotyczące refundacji mogą nie zalecać/uwzględniać stosowania terapii systemowej dla pacjentów w dobrym stanie sprawności (w skali ECOG PS 2). Ponadto krajowe praktyki kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z rozpoznaniem w stadium IIIB i IIIC różnią się (albo (i) leczenie choroby z przerzutami z zastosowaniem terapii systemowej, (ii) zabieg chirurgiczny poprzedzony chemioterapią i/lub radioterapią lub (iii) chemioradioterapia, po której następuje immunoterapia podtrzymująca) i mogą ograniczać stosowanie terapii systemowej.

- **Odmowa leczenia przez pacjentów.** Niektórzy pacjenci mogą nie zgodzić się na terapię systemową, np. ze względu na stygmatyzację (byli i obecni palacze tytoniu), strach przed działaniami niepożądanymi leczenia lub niskie zaufanie do personelu medycznego i/lub systemu ochrony zdrowia.

Zasadniczo pacjenci otrzymują nieaktualne opcje terapeutyczne z następujących powodów – zarówno w krajach o wysokim, jak i niskim ogólnym wskaźniku leczenia:

- **Opóźnienia w refundacji nowoczesnych leków.** Refundacja w danym kraju nowych leków (lub nowych wskazań), które są zalecane jako leczenie standardowe, może pojawić się po kilku latach po ich zarejestrowaniu przez EMA. W tym czasie większość pacjentów może uzyskać dostęp tylko do starszych opcji terapeutycznych.
- **Ograniczony budżet publiczny na leki.** Powolny proces refundacji nowych leków jest spowodowany ograniczonymi budżetami publicznej ochrony zdrowia lub ograniczonymi publicznymi budżetami na leki (przeciwnowotworowe). Ponadto nawet leki refundowane mogą nie być dostępne dla wszystkich pacjentów, jeśli budżety szpitali są ograniczone.
- **Ograniczone zasoby na potrzeby badań.** Badania genomowe oraz immunohistochemiczne są warunkiem podawania terapii celowanych i immunoterapii. Szeroko zakrojone testy genomowe w kierunku mniej częstych zmian w genomie (np. ROS1, NTRK) mogą nie być wykonywane z przyczyn praktycznych (brak wysokiej jakości tkanki nowotworowej), ograniczona zdolność do testowania (zarówno infrastruktura, jak i zasoby ludzkie, np. patomorfologów) lub finansowe (brak refundacji testów).
- **Ograniczona ustawiczna edukacja medyczna.** Szybko zmieniający się krajobraz terapeutyczny w przypadku zaawansowanego NDRP stanowi wyzwanie dla szybkiego rozpowszechnienia nowych praktyk terapeutycznych. W niektórych podgrupach pacjentów personel medyczny co roku stawał w obliczu nowego paradygmatu leczenia. Brak ustawicznych szkoleń wszystkich zaangażowanych członków personelu medycznego we wszystkich szpitalach prowadzących leczenie w całym kraju uniemożliwia szybkie wdrożenie nowych opcji terapeutycznych.

Zalecenia krajowe

W raporcie podsumowano najważniejsze zalecenia dla poszczególnych krajów mające na celu zwiększenie wskaźników leczenia farmakologicznego.

Polska

- Udoskonalenie infrastruktury diagnostycznej i rekrutacja większej liczby pracowników do wykonywania i przyspieszenia badań genomowych i ich analizy;
- Zwiększenie środków finansowych w celu zwiększenia budżetu szpitala, w szczególności budżetu na leki onkologiczne, aby uniknąć ograniczeń w podawaniu leków już refundowanych;
- Przyspieszenie lokalnej refundacji w celu poprawy dostępności nowoczesnych leków onkologicznych;
- Poprawa przestrzegania wytycznych klinicznych i zwiększenie ich aktualizacji (uwaga: wytyczne zaktualizowano w 2021 r.).
- Rekrutacja dodatkowych zasobów ludzkich;
- Poprawa ogólnej infrastruktury w szpitalach (łóżka szpitalne, miejsca opieki itp.);
- Poprawa podejścia pacjentów do leczenia;
- Przyspieszenie dostępu do leku poprzez szybszą rejestrację przez EMA.
- Poprawa wczesnego rozpoznania poprzez zwiększanie świadomości na temat objawów raka płuca u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej;
- Skrócenie czasu do rozpoczęcia leczenia dzięki szybszej ścieżce pacjenta;
- Poprawa w zakresie kierowania pacjentów do ośrodków onkologicznych (między szpitalami) i unikanie duplikacji badań w przypadku pacjentów skierowanych do specjalisty;
- Poszerzenie kryteriów włączenia do leczenia farmakologicznego;
- Uzyskanie dowodów na skuteczność leku w mniej oczywistych grupach (populacja w młodszym wieku, stopień sprawności według ECOG >2).

- Wskaźniki leczenia można byłoby zmierzyć za pomocą danych NFZ. Powinna istnieć możliwość uzyskania dokładnych danych z NFZ na temat liczby pacjentów dla każdej linii leczenia, a także dla różnych ośrodków medycznych.
- Należy zapewnić poprawę w zakresie wczesnego rozpoznawania. Obejmuje to zarówno lepszą świadomość objawów raka płuca u lekarzy pierwszego kontaktu, aby skrócić czas skierowania do szpitala, jak i czas od pierwszej wizyty diagnostycznej do rozpoczęcia leczenia.
- Konieczna jest poprawa organizacji opieki w przypadku raka płuc. Konieczny jest wszechstronny system opieki w jednostkach zajmujących się leczeniem raka płuca. Obejmuje to stworzenie sieci ośrodków diagnostycznych i ośrodków terapeutycznych, która zapewni sprawny przepływ informacji w obu kierunkach.
- Proces diagnostyczny musi zostać skrócony, aby zmniejszyć opóźnienia do rozpoczęcia leczenia i poprawić jakość. Obejmuje to zarówno diagnostykę patomorfologiczną, jak i diagnostykę molekularną.
 - Istnieje zapotrzebowanie na większą liczbę patomorfologów;
 - Koszty badań immunohistochemicznych i koszty badań genomowych w przypadku dodatkowych celów poddających się farmakoterapii muszą być refundowane;
 - Należy poprawić postępowanie z tkanką guza uzyskaną z biopsji poprzez lepszą ochronę i warunki transportu w celu zapewnienia lepszej jakości i uniknięcia powielania.
- Koszty diagnostyki (molekularnej) muszą być refundowane w lecznictwie ambulatoryjnym, a nie tylko w warunkach szpitalnych.
- Dostęp do diagnostyki ambulatoryjnej i leczenia zamiast świadczenia szpitalnego wymaga priorytetyzacji.
- Konieczne jest przeprowadzenie rekrutacji i szkolenia dodatkowych pracowników, w tym pielęgniarek, klinicystów i patomorfologów.
- System refundacji leków onkologicznych wymaga pewnej korekty. Obejmuje to przede wszystkim rozwiązanie problemów związanych z płynnością (mniejszych) szpitali, które wynikają z konieczności zapłaty za leki z góry oraz opóźnionej refundacji wydatków poniesionych na leki przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Wnioski końcowe

Ponieważ w każdym kraju istnieje wiele barier na drodze do osiągnięcia wysokich wskaźników leczenia farmakologicznego i stosowania nowoczesnych opcji farmakoterapeutycznych, istnieje wiele sposobów na poprawę sytuacji. Wiele zaleceń dotyczących ulepszeń jest również ze sobą powiązanych i wymaga wspólnego działania. Poniższe zalecenia ogólne dotyczą większości krajów.

Niskie wskaźniki leczenia można by poprawić głównie poprzez:

- **Wcześniejsze rozpoznanie:** poprawa świadomości objawów raka płuca wśród pacjentów i lekarzy pierwszego kontaktu w połączeniu z szybkim skierowaniem do świadczeń diagnostycznych oraz wprowadzeniem badań przesiewowych w kierunku raka płuca.
- **Krótszy czas do podjęcia leczenia po rozpoznaniu:**
 - Wprowadzenie szybkich ścieżek opieki z wyraźnie określonymi etapami i harmonogramami, aby uniknąć niepotrzebnych opóźnień w procesie diagnostycznym;
 - Udoskonalenie infrastruktury służącej wykonywaniu badań diagnostycznych;
 - Rekrutacja i szkolenie wykwalifikowanego personelu (zwłaszcza patomorfologów);
 - Refundacja badań immunohistochemicznych i molekularnych dla wszystkich pacjentów.
- **Poszerzenie i ujednoczenie kryteriów kwalifikacji do leczenia farmakologicznego:** przegląd krajowych wytycznych klinicznych i praktyk klinicznych i/lub wytycznych dotyczących refundacji w świetle europejskich wytycznych klinicznych i sytuacji w krajach o dobrych wynikach, w szczególności w odniesieniu do pacjentów o dobrym stanie sprawności (ECOG PS 2) oraz pacjentów z rozpoznaniem w stadium IIIB i IIIC.
- **Uzyskanie dowodów na skuteczność leku w grupach o mniejszej liczbie danych klinicznych:** prowadzenie badań w warunkach praktyki klinicznej w celu oceny korzyści wynikających z nowoczesnych opcji terapeutycznych w populacji pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z ECOG PS 2 i ECOG 3-4, a następnie opracowanie przez międzynarodową organizację naukową (np. ESMO) zaleceń na podstawie danych z randomizowanych badań klinicznych.
- **Przekonanie pacjentów o korzyściach wynikających z otrzymywania nowoczesnych opcji terapeutycznych:** wyjaśnienie korzyści klinicznych właściwych dla nowszych opcji terapeutycznych wprowadzonych od 2015 r. w porównaniu z dotychczasowym standardem leczenia, przy jednoczesnym przestrzeganiu wyboru pacjenta.

- **Poprawa ogólnych możliwości opieki w przypadku raka płuca:** rekrutacja dodatkowego personelu medycznego i poprawa infrastruktury szpitali (łóżka szpitalne, ośrodki opieki ambulatoryjnej itp.)

Stosowanie opcji terapeutycznych nieaktualnych w stosunku do zaleceń można byłoby poprawić przede wszystkim poprzez:

- **Szybszą refundację na poziomie lokalnym nowych leków rekomendowanych jako standard leczenia:** priorytetyzacja leków przynoszących znaczne korzyści kliniczne w procesie refundacji;
- **Wyższe publiczne budżety na leki:** zwiększenie budżetu, aby ułatwić szybszą refundację na poziomie lokalnym oraz usunięcie ograniczeń dostępu do leków już refundowanych;
- **Większe zasoby w celu poprawy możliwości wykonywania badań:** modernizacja infrastruktury diagnostycznej (np. przejście na testy NGS) oraz rekrutacja i szkolenie wykwalifikowanego personelu klinicznego (np. patomorfologów);
- **Zapewnienie ustawicznej edukacji medycznej:** regularne szkolenie wszystkich odpowiednich pracowników medycznych we wszystkich szpitalach zajmujących się opieką nad pacjentem z rakiem płuca.

