



Honorowy Patronat Ks. Kardynała Kazimierza Nycza

## Specjalna Debata Rady Ekspertów ds. Onkologii Medycznej Racji Stanu Wiedza, Determinacja, Współpraca - Cancer Moonshot

2 lutego 2023 r., godz. 10.00 – 15.05

Pałac Staszica, Sala Okrągłego Stołu, Warszawa, ul. Nowy Świat 72

tryb hybrydowy

### Informacja prasowa

**Chorzy na nowotwory złośliwe powinni mieć zagwarantowany szybki i nielimitowany dostęp do profilaktyki, diagnostyki, terapii, rehabilitacji oraz opieki paliatywnej.**

W 2016 r. – ówczesny Wiceprezydent Stanów Zjednoczonych Ameryki Joe Biden kierował projektem „Cancer Moonshot”, którego misją było przyspieszenie tempa postępu w walce z rakiem. Na początku 2022 r. Joe Biden, już jako Prezydent USA w ramach projektu „Cancer Moonshot” wyznaczył nowy cel narodowy: **„Dzięki współpracy, możemy zmniejszyć śmiertelność z powodu raka, o co najmniej 50% w ciągu następných 25 lat poprawiając przeżycie oraz jakość życia chorych na raka”**.<sup>1</sup>

Od pierwszego uruchomienia Cancer Moonshot w 2016 r. społeczność zajmująca się rakiem poczyniła wymierne postępy w realizacji trzech ambitnych celów:

1. przyspieszenia **odkryć naukowych** w zakresie onkologii,
2. wspierania ściślejszej **współpracy**, oraz
3. usprawnienia **wymiany danych** dotyczących raka.

Koncentrując się na obszarach badań nad rakiem, które najprawdopodobniej przyniosą korzyści Amerykanom w wyniku nowych inwestycji, Cancer Moonshot zgromadził społeczność pacjentów, badaczy, klinicystów oraz pozostałych interesariuszy, którzy są oddani postępom w badaniach nad rakiem.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> <https://www.whitehouse.gov/cancermoonshot/>

<sup>2</sup> <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/moonshot-cancer-initiative>

Projekt „Cancer Moonshot” był wprowadzony i finansowany w ramach uchwalonej w 2016 r. ustawy „The 21st Century Cures Act”. Od tego czasu uruchomiono ponad 250 projektów badawczych koordynowanych przez Narodowy Instytut Raka (National Cancer Institute, NCI), które osiągnęły pierwotne cele „Cancer Moonshot”, polegające na przyspieszeniu prac badawczych, zwiększeniu współpracy i rozszerzeniu wymiany danych między naukowcami. Projekty te dostarczyły i dostarczają ważnych informacji na temat mechanizmów powstawania oraz nowych metod leczenia nowotworów, a także ich zapobiegania i wykrywania.<sup>3</sup>

W 2022 r. w ramach „Cancer Moonshot” postawiono nowy ambitny cel: **zmniejszenie śmiertelności z powodu raka o połowę w ciągu 25 lat i poprawienie jakości życia osób chorych oraz osób, które przeżyły raka**. Projekt ma być realizowany poprzez:

1. włączenie **większej liczby pacjentów do rozszerzonych i zmodernizowanych badań klinicznych** nad rakiem,
2. zwiększenie liczby **nowych leków przeciwnowotworowych**,
3. zapewnienie dostępu do aktualnych i nowych **standardów opieki onkologicznej**,
4. zwiększenie **różnorodności pracowników** zajmujących się badaniami nad rakiem.<sup>4</sup>

Od początku 2022 r. zostało już uruchomionych, lub wkrótce zostanie uruchomionych kilka inicjatyw, które będą dotyczyć realizacji celów następnej fazy „Cancer Moonshot”.<sup>5</sup> Są to m.in.:

- **NCI Multi-Cancer Detection (MCD) Test Vanguard Study**

- Badania krwi w procesie wykrywania wielu nowotworów mogą zapewnić mniej inwazyjne narzędzia do wczesnego wykrywania raka i poprawy wyników zdrowotnych. NCI Multi-Cancer Detection (MCD) Test Vanguard Study to 4-letnie badanie pilotażowe, w którym weźmie udział 24 tys. osób w wieku od 45 do 70 lat w celu opracowania znacznie większego randomizowanego, kontrolowanego badania z udziałem około 225 tys. osób. W badaniu zostanie ocenione czy korzyści płynące z zastosowania testów MCD do badań przesiewowych w kierunku raka przewyższają szkody i czy mogą wykryć raka wystarczająco wcześnie, aby zmniejszyć liczbę zgonów. Badanie Vanguard zostanie przeprowadzone za pośrednictwem NCI Cancer Screening Research Network (CSRN), nowej sieci organizacji obejmującej systemy opieki zdrowotnej, sieci oparte na praktyce, instytucje akademickie i konsorcja naukowców. Mogą również uczestniczyć członkowie istniejących sieci badań klinicznych, takich jak National Clinical Trials Network NCI i NCI Community Oncology Research Program. Możliwości finansowania rozwoju CSRN i badania Vanguard zostaną udostępnione pod koniec 2022 r., a NCI rozpocznie rekrutację ochotników do badania w 2024 r.

- **Cancer Moonshot Scholars**

- Cancer Moonshot Scholars to program stypendialny dla osób rozpoczynających karierę zawodową, skupiający się na rozwoju reprezentatywnej dla populacji USA kadry medycznej zajmującej się badaniami nad rakiem. Program ma na celu poprawę różnorodności puli wnioskodawców ubiegających się o finansowanie grantowe. Program zapewni dotacje początkującym badaczom z niedostatecznie reprezentowanych grup, aby

<sup>3</sup> <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/moonshot-cancer-initiative>

<sup>4</sup> <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/moonshot-cancer-initiative/about#new-cancer-moonshot-research-goals>

<sup>5</sup> <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/moonshot-cancer-initiative/about#new-and-upcoming-cancer-moonshot-programs>

wesprzeć następne pokolenie różnorodnych, światowej klasy naukowców i innowatorów w dziedzinie zdrowia. NCI zamierza wesprzeć finansowo co najmniej 45 badaczy na wczesnym etapie badań rozpoczynających się w 2023 r., z okresami projektowymi do 5 lat, inwestując około 135 mln USD.

- **The NCI Telehealth Research Centers of Excellence (TRACE)**

- Program NCI Telehealth Research Centers of Excellence (TRACE) ma na celu ustalenie, czy korzystanie z telezdrowia może poprawić opiekę związaną z rakiem i wyniki w całym kontinuum kontroli raka. Centralnym punktem programu będzie próba oceny, w jaki sposób telezdrowie - szeroko stosowane podczas pandemii COVID-19 - praktykowane w rzeczywistym środowisku klinicznym, może poprawić dostęp pacjentów do opieki, jakość opieki, komunikację między pacjentem a świadczeniodawcą oraz wyniki leczenia chorych w każdym wieku i ze wszystkich środowisk społeczno-ekonomicznych oraz geograficznych. NCI zainwestuje 23 miliony dolarów w program w ciągu 5 lat (2022-2027) w zakresie współpracy z czterema akademickimi instytucjami badawczymi. Każde centrum skoncentruje się na nadrzędnym temacie badawczym telezdrowia skupionym na raku, który ukształtuje ich badania i będzie współpracować z lokalnymi praktykami klinicznymi na swoich obszarach.

Kolejna faza „Cancer Moonshot”, zapoczątkowana w 2022 r. przez Prezydenta Joe Bidena, podkreśla rolę, jaką sami Amerykanie mogą odegrać w tych wysiłkach poprzez zmianę stylu życia (redukcja palenia tytoniu, zdrowa dieta, ruch) oraz udział w badaniach przesiewowych.

Co roku w Unii Europejskiej (UE) można zapobiec ponad 40% zachorowaniom na raka. W 2020 r. w Unii Europejskiej u 2,7 mln osób wykryto raka, a kolejnych 1,3 mln osób, w tym ponad 2 tys. młodych ludzi zmarło na nowotwór. Jeżeli nie podejmie się zdecydowanych działań, liczba zachorowań na raka wzrośnie o 24 proc. do 2035 r., co oznacza, że stanie się on główną przyczyną zgonów w UE. Dlatego w lutym 2021 r. wprowadzono Europejski Plan Walki z Rakiem (Europe's Beating Cancer Plan).<sup>6</sup> Celem europejskiego planu walki z rakiem jest zmniejszenie obciążenia, jakim są choroby nowotworowe dla pacjentów, ich rodzin i systemów ochrony zdrowia. Będzie on dotyczył niwelowania nierówności dotyczących chorób nowotworowych między państwami członkowskimi i w obrębie tych państw za pomocą działań służących wspieraniu, koordynowaniu i uzupełnianiu wysiłków międzypaństwowych.<sup>7</sup> Europejski plan walki z rakiem jest wyrazem politycznego zobowiązania do zwalczania chorób nowotworowych oraz kolejnym etapem tworzenia silnej Europejskiej Unii Zdrowotnej, która zapewni UE większe bezpieczeństwo, gotowość i odporność. Europejski plan walki z rakiem otrzyma finansowanie w wysokości 4 mld euro, w tym 1,25 mld euro z przyszłego Programu UE dla zdrowia.<sup>8</sup>

W Polsce choroby nowotworowe stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgonów Polaków. Bezwzględna liczba nowotworów złośliwych w kraju stale wzrasta, czego przyczyną jest proces starzenia się społeczeństwa i czynniki związane ze stylem życia. W 2019 r. odnotowano 171,2 tys. zachorowań na nowotwory złośliwe (85 559 u mężczyzn i 85 659 u kobiet). Liczba zachorowań w 2020 r. została oszacowana na 182,5 tys. (91,3 tys. mężczyzn i 91,3 tys. kobiet). Według prognozy Krajowego Rejestru Nowotworów w kolejnych latach nastąpi dalszy wzrost zachorowań. Parlament Rzeczypospolitej Polskiej,

<sup>6</sup> [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu\\_cancer\\_plan\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer_plan_en_0.pdf)

<sup>7</sup> [https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12154-Europejski-plan-walki-z-rakiem\\_pl](https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12154-Europejski-plan-walki-z-rakiem_pl)

<sup>8</sup> [https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe\\_pl](https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe_pl)

mając na względzie obecny i prognozowany wzrost zachorowań na choroby nowotworowe oraz wynikające z tego skutki w postaci dużej śmiertelności, poważnych konsekwencji społecznych, w tym pogorszenia jakości życia chorych i ich rodzin, oraz znacznych obciążeń finansowych związanych z leczeniem tych chorób dla obywateli i finansów publicznych, uchwalił ustawę 26 kwietnia 2019 r. o Narodowej Strategii Onkologicznej (Dz. U. poz. 969). Jednym ze wskazanych w ustawie celów Narodowej Strategii Onkologicznej jest opracowanie i wdrożenie zmian organizacyjnych, które zapewnią chorym równy dostęp do koordynowanej i kompleksowej opieki zdrowotnej w obszarze onkologii. W uchwale nr 10 Rady Ministrów z 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 (M.P. z 2022 r. poz. 814, z późn. zm.) zostało wskazane, że za fundament reformy opieki onkologicznej w Polsce przyjęto opracowanie koncepcji koordynowanej opieki nad pacjentem onkologicznym, a za jeden z celów Strategii przyjęto poprawę organizacji systemu opieki onkologicznej przez zapewnienie pacjentom dostępu do najwyższej jakości procesów diagnostyki i leczenia oraz kompleksowej opieki na całej „ścieżce pacjenta”. W związku z powyższym w Strategii wskazano, że do końca 2022 r. zostanie wdrożona Krajowa Sieć Onkologiczna, ustanawiająca nowe struktury organizacji i zarządzania opieką onkologiczną. Sejm RP w dniu 26.01.2023 r. uchwalił Ustawę o Krajowej Sieci Onkologicznej. Ustawa wprowadza nowy model organizacji i zarządzania opieką onkologiczną, który usprawni organizację systemu udzielania świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie onkologii. Podmioty wykonujące działalność leczniczą spełniające kryteria kwalifikacyjne określone w ustawie, utworzą Krajową Sieć Onkologiczną, zwaną dalej „KSO”. Ustanowienie KSO ma na celu realizację przyjętej Narodowej Strategii Onkologicznej, jak również osiągnięcie jak najlepszej organizacji opieki onkologicznej, w szczególności zapewnienie poprawy jakości i bezpieczeństwa diagnostyki i leczenia onkologicznego, a także wzrostu poziomu satysfakcji pacjenta i optymalizacji kosztów opieki onkologicznej.<sup>9</sup>

Od 2019 r. poprawia się również dostęp refundacyjny do leków przeciwnowotworowych w Polsce. Wg. danych Ministra Zdrowia w 2022 r. na zrefundowanych 115 nowych cząsteczko-wskazań ogółem leki przeciwnowotworowe stanowiły 35% (40 nowych cząsteczko-wskazań). W 2021 r. na zrefundowanych 68 nowych cząsteczko-wskazań ogółem leki przeciwnowotworowe stanowiły 47% (32 nowe cząsteczko-wskazania).<sup>10</sup> W przypadku leków onkologicznych (choć dotyczy to wszystkich terapii) Ministerstwo Zdrowia powinno dochować należytej staranności, aby zapewnić kontynuację tych terapii w szczególności dla tych leków, dla których nie ma dostępnych terapii generycznych. Postulat ten jest niezmiernie ważny zwłaszcza w czasach braku leków. Poszczególne terapie pomimo podobnej skuteczności mają inną farmakokinetykę, drogę podania, profil działań niepożądanych, stąd personalizacja terapii i możliwość jej kontynuacji powinny być zapewnione, kiedy warunki określone wnioskiem o ponowne objęcie refundacją zostały spełnione. W ostatnim czasie Ministerstwo Zdrowia dokonało szeregu korzystnych zmian w zapisach programów lekowych wprowadzając wiele nowych i istotnych terapii. Jednakże przy okazji wprowadzania tych zmian czasami mają miejsce zmiany ograniczające wskazania refundacyjne w stosunku do złożonego wniosku refundacyjnego i wydanej decyzji refundacyjnej dla danego leku/ów. Zgadzamy się, że zmianami wynikającymi z CHPL, jednakże jeśli zmiany te wychodzą poza zapisy w CHPL, określające wskazania rejestracyjne lub wytyczne kliniczne, są one wprowadzane ze szkodą dla pacjentów oraz ograniczają możliwości lekarzy przy wyborze optymalnej terapii dla danego pacjenta (np. farmakokinetyka leku, profil działań niepożądanych, droga podania). Zbyt skomplikowane zapisy lub wprowadzone ograniczenia odchodzące od zapisów CHPL wprowadzają dużo zamieszania w i tak skompilowanych

<sup>9</sup> <https://www.sejm.gov.pl/Sejm9.nsf/PrzebiegProc.xsp?nr=2935>

<sup>10</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>

zasadach kwalifikacji i leczenia pacjentów w ramach programów lekowych. Dodatkowo zmiany takie wprowadzają ograniczenia w możliwości leczenia pacjentów, o których to powinien przede wszystkim móc zdecydować lekarz, wybierając najlepszą dostępną opcję terapeutyczną dla danego pacjenta.

Poniżej przedstawiono wybrane obszary terapeutyczne w aspekcie niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych pacjentów onkologicznych w Polsce.

## Spis treści

Irynotekan liposomowy w terapii raka trzustki .....	5
Abemacyklib w leczeniu wczesnej postaci raka piersi.....	6
Sacituzumab govitecan w terapii potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, triple-negative breast cancer)..	8
Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w czwartej linii terapii szpiczaka mnogiego .....	9
Dostarlimab w terapii raka endometrium (trzonu macicy).....	10

### Irynotekan liposomowy w terapii raka trzustki

Rak trzustki to jeden z najgorzej rokujących nowotworów, który przez długi czas rozwija się bezobjawowo. Dodatkowo brak jest specyficznej profilaktyki tego nowotworu. Rak trzustki jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. W większości pacjenci dowiadują się o diagnozie gdy nowotwór jest już w fazie zaawansowanej, przerzutowej i nieoperacyjnej. Rak trzustki jest kwalifikowany do nowotworów o niezaspokojonych potrzebach medycznych - istnieje niewiele opcji terapeutycznych dla tej grupy chorych. Populacja chorych jest niewielka, a populacja chorych, których można zakwalifikować do ukierunkowanej terapii jeszcze mniejsza. Szansę na 5-letnie przeżycie ma zaledwie ok 5% pacjentów, a rok od postawienia diagnozy przeżywa zaledwie 25 proc. chorych. Niestety nie istnieje specyficzna profilaktyka w kierunku raka trzustki, a rozwój tej choroby nie wiąże się przez długi czas z konkretnymi objawami. Zazwyczaj rak trzustki daje objawy dopiero w momencie kiedy choroba jest już bardzo zaawansowana. Dlatego też tylko u około 20% przypadków rak trzustki jest operacyjny w momencie postawienia diagnozy, a u pozostałych 80% chorych występują już przerzuty. I choć rak trzustki nie jest rozpowszechnionym nowotworem, bo w Polsce jest przyczyną około 3% wszystkich diagnoz onkologicznych, to pod względem przyczyn zgonów z powodu chorób nowotworowych rak trzustki zajmuje 6. pozycję. W ostatnich latach w wielu chorobach nowotworowych dokonał się ogromny postęp w zakresie terapii i rokowań (np. w raku piersi, czy prostaty, a nawet w raku płuca i raku jelita grubego). Rak trzustki pozostaje wciąż w czołówce raków o najgorszym rokowaniu. To sprawia, że jest kwalifikowany do nowotworów o niezaspokojonych potrzebach medycznych. Fatalne rokowanie w raku trzustki związane jest z budową guza nowotworu, która jest odmienna od pozostałych nowotworów: w guzie dominuje podścielisko łącznotkankowe, jest on słabo unaczyniony, co ogranicza penetrację leków do guza, wewnątrz guza jest mało komórek immunokompetentnych, które są punktem uchwytu dla leków immuno-onkologicznych. Dlatego nowotwór ten jest mało wrażliwy na terapie celowane. Tylko około 5% pacjentów z rakiem trzustki kwalifikuje się do tych ukierunkowanych terapii. Pozostałe 95% pacjentów ma wciąż bardzo ograniczone możliwości leczenia: mimo wielu przeprowadzonych prób klinicznych nie udało się wykazać efektywności kolejnych molekuł. Jediną nową opcją terapeutyczną, która wykazała się skutecznością i bezpieczeństwem i została zarejestrowana przez FDA i EMA jest lek irynotekan

liposomowy. Irynotekan liposomowy blokuje enzym zwany topoizomerazą I. Poprzez blokowanie tego enzymu komórki nowotworowe nie mogą się namnażać i w końcu umierają. W preparacie irynotekan liposomowy jest zawarty w maleńkich cząsteczkach tłuszczu zwanych "liposomami". Liposomy gromadzą się wybiórczo w obrębie raka trzustki i następnie powoli uwalniają lek, dzięki czemu może on działać dłużej w obrębie guza.

Irynotekan liposomowy jest stosowany w II linii leczenia i jest rekomendowany przez międzynarodowe wytyczne: ESMO, NCCN, ASCO oraz polskie – Polskiego Klubu Trzustkowego. Zarejestrowane wskazanie to leczenie gruczolakoraka trzustki z przerzutami, w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną (LV), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie. Irynotekan liposomowy jest pierwszym i jedynym lekiem zarejestrowanym dla dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki, wykazujących progresję choroby po terapii opartej na gemcytabinie, którego skuteczność w zakresie istotnego przedłużenia OS została wykazana w randomizowanej próbie klinicznej (badanie NAPOLI – 1). Lek przedłuża życie chorych na raka trzustki, co zostało udowodnione w randomizowanej próbie klinicznej NAPOLI-1. Skuteczność leku musi być rozpatrywana w kontekście bardzo niekorzystnego rokowania, tak więc poniższe wyniki należy ocenić jako znaczące klinicznie. Odnotowano wydłużenie przeżycia o 48% w grupie Intention to treat (OS: 6,2 mies. vs 4,2 mies.) oraz wydłużenie przeżycia aż o 75% w populacji Per Protocol (OS: 8,9 mies. vs 5,1 mies.). W oparciu o dane z badania NAPOLI-1 wykazano, że terapia lekiem irynotekaniem liposomowym nie pogarsza jakości życia chorych. Lek w II linii leczenia rozszerza możliwości leczenia chorych (continuum of care) co jest niezwykle istotne w przypadku chorych na zaawansowanego raka trzustki. Szacowana populacja pacjentów kwalifikujących się do terapii irynotekaniem liposomowym to ok. 289 pacjentów rocznie. Obecnie irynotekan liposomowy w terapii raka trzustki jest refundowany w 18 krajach EU/EFTA, jak również poza UE np. w USA, Japonii, Korei Południowej.

## Abemacyklil w leczeniu wczesnej postaci raka piersi

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet – według KRN, stanowił 23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 r. Stanowił on też drugą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe, tuż po nowotworze płuc. Rokowanie w raku piersi zależy m.in. od stadium zaawansowania nowotworu oraz konkretnego podtypu molekularnego. Najczęściej spotykany jest rak hormonozależny, diagnozowany we wczesnym stadium. Wczesny rak piersi oznacza taki etap choroby, w którym nie ma jeszcze przerzutów odległych. Celem terapii wczesnego raka piersi jest całkowite wyleczenie. Zaawansowany rak piersi to choroba z przerzutami. Zaawansowany rak piersi nie może być całkowicie wyleczony, celem terapeutycznym jest wydłużenie przeżycia pacjenta i utrzymanie go w jak najlepszej jakości życia. Populacja pacjentów z diagnozą wczesnego raka piersi nie jest jednorodna - zdarzają się w niej również pacjenci z bardziej rozwiniętą chorobą – np. mający przerzuty do licznych węzłów czy większy rozmiar guza. Czynniki te przyczyniają się do gorszego rokowania. Mimo wczesnego stadium, u tych pacjentów choroba jest groźniejsza - w tej grupie pomimo dostępnego leczenia nawrót choroby występuje u nawet 30% osób, najczęściej w postaci przerzutów odległych, co czyni chorobę nieuleczalną. Możemy z dużym prawdopodobieństwem określić, czy u danego pacjenta występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby, korzystając z cech kliniczno-patologicznych takich jak m.in. podtyp molekularny guza, liczba zajętych lokalnych węzłów chłonnych, stopień złośliwości guza, czy wielkość zmiany nowotworowej i dzięki temu dostosować terapię tak, aby jak najskuteczniej zredukować u niego podwyższone ryzyko wystąpienia nawrotu choroby. Rak piersi wiąże się z poważnymi konsekwencjami zarówno dla chorego, jego rodziny, jak i konsekwencjami społeczno-ekonomicznymi.

Z perspektywy pacjenta deficyt zdrowia odbija się na wszystkich aspektach jego życia. W przypadku wczesnej postaci choroby, przebyte leczenie może pozostać jedynie epizodem zakończonym trwałym wyleczeniem, powrotem do pełnego zdrowia, ról społecznych, zdolności do pracy - pełni normalnego funkcjonowania.

W przypadku zaawansowanego raka piersi jest to choroba nieuleczalna, wymagająca długotrwałej farmakoterapii i monitorowania, tym samym mogąca prowadzić do wypadania z ról społecznych, obniżenia jakości życia, cierpienia – wiążąca się ze znacznym obciążeniem psychicznym chorego, wymagająca wsparcia psychologicznego. Konsekwencje społeczne i ekonomiczne raka piersi są znaczne, mimo że rokowanie raka piersi na przestrzeni ostatnich lat bardzo się poprawiło dzięki dostępowi do innowacyjnych terapii, które zmieniają oblicze tej choroby. Konsekwencje obejmują zarówno koszty dla systemu ochrony zdrowia, jak i systemu ubezpieczeń społecznych i całej gospodarki kraju – wynikają one z przedwczesnych zgonów, rent z tytułu niezdolności do pracy, absenteizmu i prezenteizmu zarówno samych chorych, jak i ich opiekunów. W tym kontekście kluczowe jest podkreślenie, że im szybciej, na wcześniejszym etapie zdiagnozowana jest choroba, tym większa szansa na całkowite wyleczenie pacjenta i tym samym uniknięcie systemowych kosztów wygenerowanych przez trwałą niezdolność do pracy, renty i straty spowodowane przedwczesnymi zgonami.

Aktualnie w Polsce dla pacjentów z rakiem piersi refundowanych jest w ramach programu lekowego wiele cząsteczek, jednak nie wszystkie podtypy raka mają aktualnie zapewnione optymalne leczenie - pacjenci z najczęstszą postacią raka – hormonozależnym, wczesnym rakiem piersi HER2- nie mają aktualnie dostępu do innowacyjnej terapii, a jedynie do niespecyficznego chemioterapii oraz hormonoterapii klasycznej. W przypadku tego rodzaju raka, mimo że większość pacjentów dobrze reaguje na aktualnie dostępne leczenie, istnieje szczególna populacja chorych, mających wysokie ryzyko nawrotu choroby. Nawet u 30% pacjentów w ciągu pierwszych kilku lat od wdrożenia terapii wytwarza się oporność na aktualnie dostępne leczenie, skutkując nawrotem choroby w postaci przerzutów odległych, które nie są uleczalne i prowadzą do przedwczesnego zgonu. W związku z tym, w tej szczególnie narażonej na nawrót subpopulacji chorych z wczesnym rakiem hormonozależnym HER2-, istnieje niezaspokojona potrzeba wdrażania skutecznego leczenia redukującego ryzyko nawrotu choroby. Dla tych właśnie pacjentów w ostatnim czasie pojawiły się nowe opcje terapeutyczne, polegające na skojarzeniu hormonoterapii z leczeniem celowanym, dla którego wykazano skuteczność w redukcji ryzyka nawrotu choroby. Aktualnie dostępne, refundowane leczenie pacjentów z hormonozależnym HER2- rakiem piersi obejmuje kombinację leczenia chirurgicznego, radioterapii, chemioterapii i hormonoterapii – jest to leczenie powszechnie dostępne, natomiast charakteryzujące się małą specyficznością w walce z nowotworem. Ostatni przełom jaki dokonał się w leczeniu tego typu raka to właśnie zastosowanie hormonoterapii. Kolejne badania prowadzone w tym obszarze na przestrzeni ostatnich dwóch dekad nie przynosiły przełomu. Nowy trend terapeutyczny to inhibitory CDK 4 i 6, znane już z terapii zaawansowanego, hormonozależnego raka piersi, wchodzące teraz również do terapii na wczesnym etapie choroby. Dane z badań klinicznych wskazują, że u pacjentek z wczesnym rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu, zastosowanie terapii skojarzonej abemacyklibem (inhibitorem CDK 4 i 6) w połączeniu z hormonoterapią o ponad 30% obniża ryzyko nawrotu choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ma to szczególnie istotne znaczenie, bo dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby. Ze względu na fakt, że nawrót choroby najczęściej występuje w postaci przerzutów odległych, prowadząc tym samym do rozwinięcia choroby nieuleczalnej, jest to grupa chorych, u której mimo wczesnego stadium choroby jest ona szczególnie groźna. Biorąc pod uwagę pojawianie się nowych opcji terapeutycznych adresujących aktualnie niezaspokojone potrzeby, kluczowe jest ich jak najszybsze udostępnianie pacjentom,

umożliwiający optymalizację terapii w celu zapobiegania wczesnym nawrotom choroby w tej szczególnie narażonej na nie grupie chorych.

W 2022 r. Komisja Europejska wydała zgodę na stosowanie abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu.<sup>11</sup> Abemacyklib to pierwszy i jedyny inhibitor CDK4 i 6 w terapii HR+, HER2- wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Pozytywna opinia Europejskiej Agencji Leków zapadła w oparciu o wyniki badania 3 fazy monarchE1, które osiągnęło swój pierwszorzędowy punkt końcowy w drugiej pośredniej analizie skuteczności, wykazując statystycznie istotną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS). W listopadzie 2019 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją abemacyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy we wskazaniu: „Leczenie raka piersi” (lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi).<sup>12</sup> Zgodnie z danymi z raportu Modern Healthcare Institute z 2020 r. obserwowane w ostatnich latach przyspieszenie wydawania decyzji refundacyjnych zahamowało narastające opóźnienia związane z zaleceniami onkologicznych wytycznych klinicznych. Aby utrzymać ten dobry trend w Polsce konieczne jest sukcesywne obejmowanie refundacją nowych opcji terapeutycznych - zgodnie z raportem o ok. 25% w skali roku.<sup>13</sup>

## Sacituzumab govitecan w terapii potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, triple-negative breast cancer)

Rak piersi był w roku 2020 najczęściej diagnozowanym spośród nowotworów złośliwych na świecie. W Polsce sytuacja jest podobna. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 r. w Polsce stwierdzono 18 529 nowych zachorowań na ten nowotwór, a z powodu raka piersi zmarło 6670 kobiet. Szczyt zachorowań występuje u kobiet w wieku 50-69 lat. 1 na 8 kobiet zachoruje na ten nowotwór w ciągu swojego życia. Podział molekularny ma znaczenie dla ustalenia dalszego postępowania terapeutycznego, odbywa się poprzez ocenę: ekspresji receptorów ER, ekspresji receptorów PgR oraz statusu receptora HER2. Uwzględniając powyższe, czyli ocenę ekspresji receptorów, raka piersi możemy podzielić na 4 główne podtypy: HR+/HER2- (Luminal A), HR+/HER2+ (Luminal B), HR-/HER2+ (HER2-enriched) oraz HR-/HER2 (TNBC). Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC, triple-negative breast cancer) to nowotwór, który nie wykazuje obecności receptorów estrogenowych (ER), receptorów progesteronowych (PgR) i nadekspresji ludzkiego naskórkowego receptora typu 2 (HER2, human epidermal receptor 2) w ocenie immunohistochemicznej. Ujemne wyniki oceny tych parametrów oznaczają, że proliferacja (rozwój) komórek tego nowotworu i jego progresja nie są stymulowane przez receptory dla estrogenu i progesteronu ani poprzez receptor HER2. Rak potrójnie ujemny stanowi około 10-15% wszystkich nowotworów piersi. Według danych z Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie w latach 2016–2018 w Polsce pierwotne TNBC stanowiły 9,6%, a rozsiane (czyli z przerzutami) - 17,9%. TNBC, jest podtypem biologicznym raka piersi charakteryzującym się najgorszym rokowaniem i najczęstszym występowaniem u chorych w młodszym wieku. Wynika to z samej biologii komórek nowotworowych, charakteryzujących się większą dynamiką wzrostu, większą złośliwością kliniczną, czy niższym zróżnicowaniem komórek nowotworu, ale również z braku możliwości zastosowania wielu terapii systemowych skutecznych w innych podtypach biologicznych raka piersi, takich jak hormonoterapii czy terapii anty-HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2 - receptor ludzkiego

<sup>11</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1307.htm>

<sup>12</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/193/REK/rp\\_102\\_2019\\_verzenio\\_nsai\\_mkp\\_zaczerniona.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/193/REK/rp_102_2019_verzenio_nsai_mkp_zaczerniona.pdf)

<sup>13</sup> <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2020/08/raport-onkologia-0826.pdf>

naskórkowego czynnika wzrostu). Wobec tego bardzo ważny jest dalszy rozwój terapii systemowych dostępnych dla tej grupy chorych.

Przeciwnowotworowe leczenie systemowe (inaczej „układowe”) polega na stosowaniu leków podawanych w taki sposób, by działały na cały organizm. Obecnie można wskazać trzy główne sposoby przeciwnowotworowego leczenia systemowego: chemioterapia, czyli leczenie cytotoksyczne (powodujące śmierć komórek); hormonoterapia, czyli celowe oddziaływanie na produkcję/działanie hormonów (rzadko wywołuje śmierć komórek, ale często powoduje zatrzymanie ich rozwoju – leczenie cytostatyczne); leczenie biologiczne, czyli wpływające na działanie układu odpornościowego i ukierunkowane na określone cele molekularne (np. szczególne receptory na powierzchni komórek). Część przypadków TNBC ściśle wiąże się z zaburzeniami genów BRCA i ich produktów białkowych. W grupie kobiet z mutacją w genie BRCA1 75% rozpoznawanych raków piersi ma postać raka potrójnie ujemnego. Ogólna charakterystyka TNBC to: agresywny przebieg kliniczny, bardzo ograniczona liczba opcji terapeutycznych, gorsze prognozy przeżycia 5-letniego w porównaniu do innych podtypów molekularnych, oraz wyższym ryzykiem występowania przerzutów do narządów trzewnych (najczęściej płuca - 40%, mózg - 30%, wątroba - 20%, kości - 10%), występuje częściej u kobiet młodszych, w wieku przed-menopauzalnym.

Wytyczne europejskie (ESMO - European Society of Medical Oncology) rekomendują u pacjentek we wczesnym stadium choroby zastosowanie chemioterapii. Gdy pacjentka przestaje odpowiadać na leczenie i pojawią się przerzuty, rekomendowane są inhibitory PARP (w przypadku wystąpienia mutacji BRCA), immunoterapia lub kontynuowana jest chemioterapia. W kolejnym etapie preferowaną opcją jest terapia lekiem - sacituzumab govitecan (zarejestrowany przez FDA 10.04.2021 r.) lub w przypadku braku jego dostępności (terapia w trakcie procesu rejestracyjnego EMA) - chemioterapia. Pacjentki z przerzutowym TNBC (mTNBC) gorzej odpowiadają na chemioterapię niż pacjentki z innymi podtypami. Pozytywna odpowiedź na to leczenie uzyskiwana jest u maksimum 10-15% chorych z mTNBC. Mediana przeżycie całkowitego (OS) dla pacjentek z mTNBC leczonych konwencjonalną chemioterapią to 9-12 miesięcy. Lek został zarejestrowany przez EMA w listopadzie ubiegłego roku. Od 1 listopada 2022 r. sacituzumab govitecan jest refundowany publicznie w ramach programu lekowego B.9.FM „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)” we wskazaniu: Leczenie II lub III linii przerzutowego potrójnie ujemnego w przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. Jest to technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności finansowana z Funduszu Medycznego.

## Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w czwartej linii terapii szpiczaka mnogiego

Styczeń 2023 r. przyniósł wiele pozytywnych zmian refundacyjnych dla pacjentów chorujących na szpiczaka, zarówno w samym programie lekowym, jak i w dostępie do nowoczesnych terapii w I i II linii leczenia. Niestety zmiany te nie objęły pacjentów, którzy obecnie są po 3 linii leczenia – czyli mocno doświadczonych przez chorobę. Pacjenci, którzy zachorowali przed 2018 rokiem nie będą mieli szansy skorzystać z innowacyjnych terapii, które zostały wprowadzone do I i II linii, ponieważ nikt nie może cofnąć się do poprzedniej linii na swojej ścieżce terapeutycznej. Rozmawiając o bezpieczeństwie onkologicznym i o przyszłości onkologii w Polsce, nie można pomijać tego co „tu i teraz” oraz nie można dopuszczać do wykluczenia grupy pacjentów, którzy mogą mieć wdrożone leczenie od razu. Dlatego potrzebne są dalsze pozytywne decyzja Ministerstwa Zdrowia w zakresie optymalizacji terapii szpiczaka plazmocytozy w Polsce. Należy zwrócić uwagę na pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy po trzeciej linii leczenia. Ważna, niezaspokojona potrzeba pacjentów to zindywidualizowane podejście do leczenia, które bierze pod uwagę historię choroby i leczenia danego pacjenta. Wielu pacjentów nabywa oporność na podstawowe leki, takie jak bortezomib i lenalidomid i przestaje na nie reagować. Dlatego ważny jest dostęp do jak najszerszego wachlarza terapii lekowych i schematów leczenia nie tylko

w pierwszej linii, ale też w kolejnych liniach leczenia. Aktualnie obserwowany jest problem narastającej oporności pacjentów na leczenie substancjami stosowanymi w początkowych etapach leczenia - lenalidomidem oraz bortezomibem, które są stosowane w schematach trójlekowych. W związku z powyższym pacjenci z opornością na dotychczasowe terapie mają ograniczone możliwości dalszego leczenia. Wszystkie terapie trójlekowe dostępne aktualnie w programie lekowym zawierają bortezomib (DVd, PVD) lub lenalidomid (KRd, IRd). Dostęp do terapii izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w 4. linii jest odpowiedzią na pojawiające się problemy z lekoopornością oraz kolejne nawroty, po których trzeba zastosować kolejne kombinacje leków. Terapia skierowana jest do pacjentów, którzy są już po 3. liniach leczenia, którzy nie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lenalidomidem oraz inhibitorami proteasomów, stosowanych w pierwszych liniach leczenia oraz w przypadku kolejnych nawrotów. Pacjenci w 4. linii leczenia to chorzy mocno przeleczeni, nawrotowi, z obecną opornością wielolekową, dla których liczba możliwych do zastosowania terapii jest ograniczona. W tej grupie pacjentów osiągnięcie odpowiedzi na leczenia oraz osiągnięcie długiego czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) stanowi szczególne wyzwanie.<sup>14</sup> Obecnie dostępne kombinacje dla chorych z opornym szpiczakiem nie są optymalne. Brakuje silniejszej terapii dla chorych z opornym szpiczakiem, w tym szczególnie leków biologicznych, takich jak izatuksymab, który jest zarejestrowany do stosowania w połączeniu z pomalidomidem lub karfilzomibem.<sup>15</sup> Zdaniem Prof. Krzysztofa Giannopoulou, to ważny lek na który czekają klinicyści i pacjenci - przeciwciało skierowane przeciw cząsteczce CD38. Schemat trójlekowy izatuksymabem jest bardzo skuteczny w dalszych liniach leczenia. To terapia dla pacjentów, którzy nie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lenalidomidem oraz inhibitorami proteasomów, stosowanymi w pierwszych liniach leczenia oraz w przypadku kolejnych nawrotów choroby. Obecnie są dostępne nowoczesne pierwsze linie leczenia, nie można jednak zapominać o tym, że pacjenci w kolejnych liniach będą wymagali nowoczesnego, skutecznego leczenia. Jeśli nie otrzymywali klasycznej chemioterapii, tylko nowoczesne leki, to będą w lepszym stanie ogólnym. Ich leczenie będzie jednak większym wyzwaniem, gdyż komórki nowotworowe są już po ekspozycji na nowoczesne terapie: dlatego pacjenci powinni otrzymać skuteczny schemat leczenia, jak w przypadku izatuksymabu.<sup>16</sup>

### Dostarlimab w terapii raka endometrium (trzonu macicy)

Rak trzonu macicy to najczęstszy nowotwór narządu rodnych kobiet w Polsce: szósty pod względem częstości zachorowań u kobiet nowotwór na świecie, a czwarty w krajach wysoko rozwiniętych. W Polsce notuje się ok. 6 tys. nowych zachorowań rocznie, co oznacza, że dziennie 16 kobiet dowiaduje się, że ma ten typ nowotworu. Liczba zachorowań rośnie, co jest związane z procesami demograficznymi, w tym starzeniem się populacji i spadkiem dzietności. Rak endometrium zwykle rozwija się u kobiet powyżej 45. roku życia, głównie po menopauzie. Rokowania są zazwyczaj dobre, ponieważ najczęściej choroba zostaje zdiagnozowana we wczesnych stadiach, gdyż pierwsze objawy są bardzo charakterystyczne: nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych. Skłania to kobiety do szybkiego zgłoszenia się do lekarza. Niestety, w ok. 10–15 proc. przypadków następuje wznowa, a u ok. 10–15 proc. pacjentek jest on wykrywany już w formie zaawansowanej. Te przypadki są trudne do leczenia: 5-letnie przeżycia nie przekraczają 19–20 proc. Wymaga to nowego podejścia do terapii. Nadziej na leczenie trudnych przypadków okazało się wykrycie w tych guzach defektu genów naprawy niedopasowań (dMMR) i niestabilności mikrosatelitarnej (MSI). – Okazuje się, że aż 30 proc. raków endometrium ma cechy niestabilności mikrosatelitarnej. W UE i USA rekomendowane jest wykonywanie badań w kierunku niestabilności mikrosatelitarnej u wszystkich chorych z rakiem endometrium. Leczeniem z wyboru dla tych chorych jest immunoterapia, a przede wszystkim tzw. inhibitory punktów kontrolnych. To leki,

<sup>14</sup> <https://www.termedia.pl/mz/Ze-szpiczakiem-plazmocytowym-mozna-zyc-wiele-lat-Potrzebne-kolejne-linie-leczenia,49564.html>

<sup>15</sup> <https://www.mzdrowie.pl/leki/dazymy-do-tego-zeby-szpiczak-plazmocytowy-stal-sie-choroba-przewlekla/>

<sup>16</sup> <https://zdrowie.wprost.pl/medycyna/10856221/szpiczak-plazmocytowy-jak-leczyc.html>

które odwracają hamowanie odpowiedzi immunologicznej. Pozwalają układowi immunologicznemu znów „zobaczyć” komórkę nowotworową i ją zwalczać. Nie daje się on już „oszukać” nowotworowi. U chorych z rakiem endometrium takim lekiem zarejestrowanym w Polsce jest dostarlimab. W badaniu GARNET prowadzonym u pacjentek z rakiem endometrium z cechami niestabilności mikrosatelitarnej aż 42 proc. chorych z nawrotami choroby lub zaawansowanym nowotworem uzyskało odpowiedź na leczenie, a u 58 proc. uzyskano kontrolę choroby. Wyniki tego badania są jednoznacznie pozytywne, a lek jest bardzo dobrze tolerowany.<sup>17</sup> Dostarlimab to pierwsze przeciwciało anty-PD-1 dopuszczone w kwietniu 2021 r. przez Komisję Europejską do stosowania w leczeniu nawrotnego lub zaawansowanego raka endometrium u kobiet, które wcześniej były leczone nieskutecznie.<sup>18</sup> Niestabilność mikrosatelitarna powoduje oporność na chemioterapię, za to wrażliwość na leki immunologiczne (inhibitory punktów kontrolnych). To leczenie jest skuteczne u kobiet, których guzy mają właśnie tą cechę.

#### KONTAKT:

Anna Jasińska – Rzecznik Medycznej Racji Stanu, tel. +48 734 439 122, e-mail: [jasinska@greencomm.pl](mailto:jasinska@greencomm.pl)

Grażyna Mierzejewska - ekspert Medycznej Racji Stanu, tel. 734 437 337, e-mail: [mierzejewska@greencomm.pl](mailto:mierzejewska@greencomm.pl)



---

<sup>17</sup> <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2771011>

<sup>18</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1538.htm>