



Honorowy Patronat Ks. Kardynała Kazimierza Nycza

## V Spotkanie Rady Ekspertów ds. Onkologii Medycznej Racji Stanu

22 sierpnia 2022, godz. 11.00 – 15.15

Pałac Staszica, Sala Okrągłego Stołu, 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**

Rak jest drugą, po chorobach układu krążenia, najczęstszą przyczyną zgonów w państwach wspólnoty europejskiej (UE). 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 raka.<sup>1</sup> Jeżeli nie podejmie się zdecydowanych działań, liczba zapadalności na nowotwory wzrośnie o 24 proc. do 2035 r., co oznacza, że stanie się on główną przyczyną zgonów w krajach UE. Co 9 sekund diagnozuje się na jej terenie nowy przypadek zachorowania, co stanowi ogromne obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej i społecznej, obciąża budżety rządowe, negatywnie wpływa na wydajność oraz wzrost gospodarki, w tym na zdrowie pracowników. Można jednak uniknąć 40 proc. wszystkich przypadków zachorowań na raka, jeżeli zostaną wdrożone zalecenia, mające na celu zmniejszenie ryzyka, przedstawione w Europejskim Kodeksie Walki z Rakiem. Rak to także jedna z wielu chorób niezakaźnych, które mają wspólne czynniki ryzyka, a to oznacza, że skuteczne jej zapobieganie i kontrolowanie przyniosłoby korzyści dla większości obywateli. Dane wskazują, że pilnie trzeba podnieść efektywność systemów opieki zdrowotnej i poprawić ich zdolności dostosowawcze oraz zwiększyć dostępność świadczeń. W szczególności ważne jest wspieranie państw członkowskich, które najbardziej potrzebują prowadzenia polityki opartej na zgromadzonych danych, tak by wszyscy obywatele UE mieli

<sup>1</sup> [https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe\\_pl](https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe_pl)

dostęp do skutecznej profilaktyki i opieki onkologicznej.<sup>2</sup> Onkologia jest jednym z głównych priorytetów Komisji Europejskiej w dziedzinie zdrowia. 4 lutego 2020 r. Komisja Europejska rozpoczęła konsultacje publiczne w sprawie tego planu, na konferencji pod hasłem „Europejski Plan Walki z Rakiem – Mierzymy Wyżej”.<sup>3</sup> Europejski Cancer Plan proponuje działania na każdym kluczowym etapie choroby nowotworowej: profilaktyka, wczesne wykrywanie i diagnoza, leczenie i opieka oraz jakość życia. 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>4</sup>

Na choroby nowotworowe każdego roku zapada ponad 160 tysięcy Polaków, a ok. 100 tysięcy umiera z ich powodu. W Polsce żyje około 1 milion osób, u których zdiagnozowano lub wyleczono nowotwór, a prognozy wskazują, że w ciągu najbliższych 5 lat liczba pacjentów onkologicznych może wzrosnąć o 15%, zaś w perspektywie 10 lat o 28%.<sup>5</sup> Pomimo postępu w medycynie, strategii rządowych i europejskich dotyczących walki z rakiem, liczba pacjentów onkologicznych rośnie. Potwierdzają to wyniki raportu GUS "Zdrowie i ochrona zdrowia w 2020 roku". Nowotwory złośliwe stanowią narastający i bardzo poważny problem zdrowotny polskiego społeczeństwa. W 2018 r. zapadło na tę chorobę 163 tys. mieszkańców Polski (425 przypadków na 100 tys. ludności – to więcej o 5 przypadków na 100 tys. ludności niż w 2017 r.).<sup>6</sup> W 2020 r. w Polsce zmarło ok. 477 tys. osób ogółem, w tym w wyniku chorób nowotworowych zmarło ok. 109 tys. osób.<sup>7</sup> Według opublikowanego w lipcu 2021 r. raportu „Wpływ pandemii COVID-19 na system opieki onkologicznej” polscy pacjenci onkologiczni nie są istotnie zagrożeni zachorowaniem na COVID-19, co świadczy o właściwym zabezpieczeniu oddziałów w szpitalach onkologicznych. Onkolodzy apelują, aby się szczepić przeciwko COVID-19 oraz nie unikać wizyt w placówkach w celu przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki, bądź leczenia w szpitalach onkologicznych w obawie przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.<sup>8</sup> Niezaszczerpieni chorzy w trakcie leczenia onkologicznego mają dwukrotnie wyższe ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 wymagającego hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii w porównaniu ze zdrowymi osobami. Dodatkowo ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 wymagającego hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii jest w tej grupie 2, 4 razy większe, a umieralność 2, 3 razy większa niż u zdrowych osób. Chorzy na nowotwory hematologiczne mieli większe ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 niż chorzy na nowotwory lite. Badanie to potwierdza zagrożenie związane z infekcją COVID-19 dla niezaszczerpionych pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne.<sup>9</sup> W trakcie pandemii znacząco zwiększył się dług onkologiczny. Tymczasem opóźnienie w postawieniu właściwej diagnozy o 5-6 miesięcy przekłada się na o 30 proc. gorsze wyniki w terapii nowotworów.<sup>10</sup> Pandemia COVID-19 spowodowała zmiany w ramach realizacji Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO) – czyli programu na lata 2020-2030 wprowadzającego kompleksowe zmiany w polskiej onkologii. Celem nadrzędnym NSO jest wzrost odsetka osób przeżywających 5 lat od zakończenia terapii onkologicznej, a także zwiększenie wykrywalności

---

<sup>2</sup> [https://ec.europa.eu/health/non\\_communicable\\_diseases/cancer\\_pl](https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/cancer_pl)

<sup>3</sup> [https://ec.europa.eu/health/non\\_communicable\\_diseases/events/ev\\_20200204\\_en](https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/events/ev_20200204_en)

<sup>4</sup> [https://ec.europa.eu/poland/news/200204\\_cancer\\_pl](https://ec.europa.eu/poland/news/200204_cancer_pl)

<sup>5</sup> [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2019.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf)

<sup>6</sup> <https://www.politykazdrowotna.com/80508,coraz-wiecej-osob-choruje-na-nowotwory>

<sup>7</sup> <https://zdrowie.interia.pl/zdrowie/nowotwory/news-te-nowotwory-w-polsce-najczesciej-koncza-sie-smiercia-objawy,nld,5774552>

<sup>8</sup> Wpływ pandemii COVID-19 na system opieki onkologicznej. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Lipiec 2021. <https://www.pib-nio.pl/wazne-wnioski-z-raportu-wplyw-pandemii-covid-19-na-system-opieki-onkologicznej/>

<sup>9</sup> <https://www.termedia.pl/koronawirus/Chorzy-na-nowotwory-maja-dwukrotnie-wyzsze-ryzyko-ciezkiego-przebiegu-COVID-19,44755.html>

<sup>10</sup> [https://medicalpress.pl/system/ronie-dug-onkologiczny-w-wyniku-pandemii-opnienia-w-diagnostyce-to-gorsze-wyniki-leczenia\\_QVvJMggA1K/](https://medicalpress.pl/system/ronie-dug-onkologiczny-w-wyniku-pandemii-opnienia-w-diagnostyce-to-gorsze-wyniki-leczenia_QVvJMggA1K/)

nowotworów we wczesnych stadiach oraz poprawa jakości życia w trakcie i po ukończonym leczeniu.<sup>11</sup> Pamiętając o tym, jakie znaczenie ma dla pacjenta onkologicznego dostęp do diagnostyki i metod leczenia zalecanych przez standardy kliniczne polskich towarzystw naukowych, należy podkreślić znaczącą poprawę w dostępie do nowoczesnych terapii w latach 2018-2021. Według Ministerstwa Zdrowia w 2021 r. refundacją objęto 68 nowych cząsteczko-wskazań, w tym w zakresie onkologii - 32.<sup>12</sup> W pierwszej połowie 2022 r. według danych Ministerstwa Zdrowia zrefundowano 65 nowych cząsteczko-wskazań, w tym w zakresie onkologii – 24.<sup>13</sup> Należy jednak podkreślić fakt, że polscy chorzy czekają nadal zbyt długo na dostęp refundacyjny do nowych, mogących decydować o ich życiu terapii przeciwnowotworowych - zarówno jako refundacji nowych molekuł, jak i nowych wskazań refundacyjnych. Onkolodzy i pacjenci oczekują również dostosowania zapisów programów lekowych do zarejestrowanych wskazań w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego. Na docenienie zasługuje fakt znaczącego zwiększenia publicznych nakładów finansowych na onkologię w przeciągu siedmiu lat. Według Ministra Zdrowia poziom wydatków na onkologię w 2015 r. wynosił ok. 7 mld zł, a w 2022 r. osiągnie poziom ok. 12 mld zł.<sup>14</sup>

Poniżej przedstawiono wybrane obszary terapeutyczne w aspekcie niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych pacjentów onkohematologicznych (nowotwory krwi) i pacjentów onkologicznych (guzy lite).

## Spis treści

Nowotwory krwi.....	3
Iksazomib w schemacie IRD w drugiej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego .....	3
Brentuksymab vedotin w leczeniu osób wcześniej nieleczonych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.....	4
Guzy lite .....	5
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
Dostarlimab w terapii raka endometrium (trzonu macicy) .....	9

## Nowotwory krwi

### Iksazomib w schemacie IRD w drugiej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego

Dzięki nowoczesnym terapiom, szpiczak plazmocytowy z choroby nieuleczalnej ma szansę stać się chorobą przewlekłą. Dlatego tak ważne są, u pacjentów ze szpiczakiem o charakterze opornym i nawrotowym, wczesna diagnostyka i dostęp do optymalnego leczenia. Bardzo ważna jest diagnostyka pod kątem wysokiego ryzyka cytogenetycznego i dobór odpowiedniej terapii u pacjentów z opornym i/lub

<sup>11</sup> Narodowa Strategia Onkologiczna. Ministerstwo Zdrowia <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna-nso>

<sup>12</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>

<sup>13</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r>

<sup>14</sup> <https://pulsmedycyny.pl/adam-niedzielski-w-ostatnich-latach-podwoilismy-naklady-finansowe-na-onkologie-1157665>

nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. W ostatnim roku Ministerstwo Zdrowia podjęło szereg decyzji refundacyjnych w kontekście optymalizacji leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Wynika to z postępu w medycynie i zmiany schematów leczenia, które uległy modyfikacjom zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi. Zmiany wprowadzone w programie lekowym „B.54, Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” od 1 marca 2022 r. dla schematu Rd (u pacjentów uprzednio nieleczonych) wskazują wprost, że nie może być on stosowany w przypadku obecności zaburzeń chromosomalnych: del (17p), t (4;14), t (14;16). Występowanie powyższych aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka stanowi jednocześnie kryteria włączenia do schematu IRd, który aktualnie dostępny jest dla pacjentów od trzeciej linii leczenia. Tym samym aktualne zapisy programu lekowego wskazują na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym w drugiej linii leczenia. W związku z powyższym słuszne wydaje się przesunięcie terapii z wykorzystaniem icksazomibu do drugiej linii leczenia, co byłoby zgodne z badaniem rejestracyjnym dla tego produktu leczniczego. Wyniki randomizowanego badania III fazy dla icksazomibu (badanie TOURMALINE-MM1) wskazują, że stosowanie icksazomibu dodanego do schematu Rd obniża ryzyko wystąpienia progresji w czasie o 46% w porównaniu do grupy pacjentów stosujących schemat Rd. Mediana PFS uzyskana w grupie IRd wynosiła 21,4 mies., podczas gdy wartość w grupie Rd była istotnie niższa – 9,7 mies. A zatem dodanie icksazomibu do schematu Rd znosi niekorzystny wpływ wysokiego ryzyka cytogenetycznego i wskazuje na istotną korzyść, którą mogą odnieść pacjenci w tej grupie w przypadku wcześniejszego włączenia do terapii z użyciem schematu IRd. Warto również podkreślić, że na słuszność przesunięcia terapii icksazomibem do wcześniejszej linii leczenia wskazują zarówno polscy klinicyści, jak również wytyczne (polskie i zagraniczne). Udostępnienie pacjentom ze szpiczakiem plazmocytowym schematu IRd już od drugiej linii leczenia pozwoli na odniesienie największej korzyści klinicznej w tej grupie pacjentów.

### Brentuksymab vedotin w leczeniu osób wcześniej nieleczonych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek

Chłoniak sALC - anaplastyczny z dużych komórek (ang. systemic anaplastic large cell lymphoma) jest rzadkim i agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym powstającym z obwodowych limfocytów T. Rokowanie u chorych zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Ten typ chłoniaka występuje z częstością 1-9/100 000 osób. Jak wynika z dostępnych danych takich pacjentów jest w Polsce ok. 70. Brentuksymab vedotin jest dedykowany leczeniu osób wcześniej nieleczonych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, ze sprawnością w stopniu 0-2 wg klasyfikacji ECOG. Obecnie produkt jest refundowany w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL. Niezaspokojona potrzeba tej grupy chorych polega na tym, że brak jest aktualnie wysoce skutecznego leczenia standardowego. Chorzy na sALCL niepoddawani wcześniej leczeniu otrzymują niespecyficzną dla tej choroby chemioterapię skojarzoną, której skuteczność jest ograniczona. W ocenie skuteczności BV+CHP<sup>15</sup> vs CHOP1 na podstawie badania RCT w populacji sALCL stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 41% w ramieniu BV+CHP w porównaniu z ramieniem CHOP. Stosowanie BV+CHP w porównaniu z CHOP skutkowało istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 46%. Szacowany wskaźnik PFS w grupie BV+CHP oraz CHOP wyniósł kolejno 88% vs 68,4% (w 6 mies.), 78,7% vs 60,3% (w 12 mies.), 68,4% vs 53,9% (w 24. mies.), 65,5% vs 50,2% (w 36 mies.). Profil bezpieczeństwa w grupie BV+CHP określono jako zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa chorych leczonych brentuksymabem vedotin. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem

<sup>15</sup> Schemat CHOP: cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon

brentuksymabu vedotin. Profil bezpieczeństwa w populacji sALCL określono jako zgodny z profilem bezpieczeństwa dla populacji ogólnej.

## Guzy lite

### 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 W przypadku 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 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 raków: 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. Jedyną 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 małych 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. 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 jest 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 17 krajach EU/EFTA, jak również poza UE np. w USA, Japonii, Korei Południowej.

### Abemacyklib 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. Nawrót występuje 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 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, mogąca tym samym 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 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, umożliwiające optymalizację terapii w celu zapobiegania wczesnym nawrotom choroby w tej szczególnie narażonej na nie grupie chorych

W 2018 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>16</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”.<sup>17</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

<sup>16</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1307.htm>

<sup>17</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)

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>18</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 estrogeny 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 rozsiarne (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 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

<sup>18</sup> <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2020/08/raport-onkologia-0826.pdf>



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.

### 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 kobietę 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.

Nadzieją 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, 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>19</sup> Dostarlimab to pierwsze przeciwciało anty-PD-1 dopuszczone w kwietniu 2021 r. przez Komisję Europejską do stosowania w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium u kobiet, które wcześniej były leczone nieskutecznie.<sup>20</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 tę cechę.

### KONTAKT:

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

Grażyna Mierzejewska – Medyczna Racja Stanu, tel. +48 734 437 337, e-mail: [mierzejewska@greenncomm.pl](mailto:mierzejewska@greenncomm.pl)

<sup>19</sup> <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2771011>

<sup>20</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1538.htm>

PARTNERZY / SPONSORZY:

