



Honorowy Patronat Ks. Kardynała Kazimierza Nycza

VI Spotkanie Rady Ekspertów ds. Onkologii Medycznej Racji Stanu

28 sierpnia 2023 r., godz. 11.00-15.00

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.

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 z jego powodu. 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).¹ 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.² 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.³

¹ https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer_plan_en_0.pdf

² https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12154-Europejski-plan-walki-z-rakiem_pl

³ https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-of-life/european-health-union/cancer-plan-europe_pl

W 2022 r. w ramach „Cancer Moonshot” postawiono ambitny cel dla Stanów Zjednoczonych Ameryki: zmniejszenie śmiertelności z powodu raka o połowę w ciągu 25 lat i poprawienie jakości życia osób chorych oraz osób, które przeżyły raka. Wg. Prezydenta Joe Bidena, sami Amerykanie mogą pomóc w tych wysiłkach poprzez zmianę stylu życia (redukcja palenia tytoniu, zdrowa dieta, ruch) oraz udział w badaniach przesiewowych. Projekt ma być realizowany poprzez: włączenie większej liczby pacjentów do rozszerzonych i zmodernizowanych badań klinicznych nad rakiem; zwiększenie liczby nowych leków przeciwnowotworowych; zapewnienie dostępu do aktualnych i nowych standardów opieki onkologicznej oraz zwiększenie różnorodności pracowników zajmujących się badaniami nad rakiem.⁴

W Polsce choroby nowotworowe stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. 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, 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 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. 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.⁵

Od 2019 r. poprawia się sukcesywnie dostęp refundacyjny do leków przeciwnowotworowych w Polsce. Wg. danych Ministra Zdrowia w 2021 r. na zrefundowanych 68 nowych cząsteczko-wskazań ogółem, leki przeciwnowotworowe stanowiły 47% (32 nowe cząsteczko-wskazania). W 2022 r. na zrefundowanych 115 nowych cząsteczko-wskazań ogółem leki przeciwnowotworowe stanowiły 35% (40 nowych cząsteczko-wskazań). W 2023 r. (do obwieszczenia wrześniowego), Minister Zdrowia zrefundował 60 cząsteczko-wskazań onkologicznych (53%), na 113 nowych cząsteczko-wskazań ogółem.⁶ 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

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

⁵ <https://www.sejm.gov.pl/Sejm9.nsf/PrzebiegProc.xsp?nr=2935>

⁶ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>

mają miejsce zmiany ograniczające wskazania refundacyjne w stosunku do złożonego wniosku refundacyjnego i wydanej decyzji refundacyjnej dla danego leku/ów. Zgadzamy się ze 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 skomplikowanych 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. W ostatnich latach doszło do rewolucji w leczeniu nowotworów. Leczenie onkologiczne, utożsamiane z wielogodzinnymi wlewami dożylnymi, ustępuje podskórnym formom podania terapii oraz technologiom doustnym (tabletkom). To pozwala ograniczać negatywne skutki leczenia onkologicznego dla życia zawodowego, społecznego i rodzinnego.

Niestety onkologia w Polsce charakteryzuje się niską skutecznością. Wskaźnik 5-letnich przeżyć z powodu nowotworów jest kilkanaście punktów procentowych niższy niż w państwach Europy Zachodniej. Dane wskazują również na rosnącą śmiertelność z powodu raka piersi, nowotworów ginekologicznych lub raka prostaty - to często zjawiska nieobserwowane w innych państwach. Przyczyn niekorzystnych zjawisk w onkologii jest wiele. Warto zwrócić uwagę na badania wskazujące na zależność pomiędzy sprawnością całego systemu opieki onkologicznej jest opieka nad pacjentami w trudnej sytuacji społecznej i ekonomicznej. Nawet 24% zgonów z powodu nowotworów u kobiet i 46% zgonów u mężczyzn może być związana w Europie Środkowo-Wschodniej z nierównościami w dostępie do opieki. Powszechnie uważa się, że leczenie chirurgiczne w onkologii powinno odbywać się w ograniczonej liczbie ośrodków, jednak chemioterapia, radioterapia i rehabilitacja musi odbywać się blisko miejsca zamieszkania chorego. Tymczasem w wielu przypadkach pacjenci muszą daleko podróżować, a największe ośrodki mogą mieć kłopot z zapewnieniem opieki wszystkim potrzebującym. Projekt „Aktywne monitorowanie” jest wewnętrznym projektem NFZ mającym na celu wzmocnienie nadzoru merytorycznego nad systemem ochrony zdrowia m. in. poprzez regularną ocenę efektów wprowadzanych zmian, wykonywanie porównań między województwami i ośrodkami oraz wskazywanie perspektyw (długo i krótkookresowych). Celem działań jest zwiększenie bezpieczeństwa pacjenta poprzez stopniową centralizację świadczeń chirurgicznych oraz promowanie wielodyscyplinarności i kompleksowości leczenia. W lipcu 2018 r. wprowadzono możliwość rozliczania świadczeń zabiegowych (katalog 3c) z uwzględnieniem współczynników korygujących dla świadczeniodawców, którzy wykonują określoną liczbę świadczeń w ramach pakietu onkologicznego. Progi liczbowe zostały zdefiniowane odrębnie dla grup wybranych grup nowotworów złośliwych i wynoszą: nowotwór złośliwy płuca - 70 zabiegów; nowotwór złośliwy pęcherza moczowego - 30 zabiegów; nowotwór złośliwy jajnika - 30 zabiegów; nowotwór złośliwy jelita grubego - 75 zabiegów; nowotwór złośliwy macicy - 60 zabiegów; nowotwór złośliwy nerki - 50 zabiegów; nowotwór złośliwy piersi - 250 zabiegów; nowotwór złośliwy gruczołu krokowego - 75 zabiegów; nowotwór złośliwy trzustki - 30 zabiegów; nowotwór złośliwy żołądka - 30 zabiegów; nowotwór złośliwy tarczycy i przytarczyc - 75 zabiegów; nowotwór złośliwy OUN - 150 zabiegów oraz nowotwór złośliwy gardła i krtani - 50 zabiegów. Dodatkowo wprowadzono onkologiczne grupy JGP oraz kompleksową opiekę onkologiczną w leczeniu nowotworów jelita grubego oraz nowotworów piersi, które ujęto w raporcie.⁷

⁷ <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/monitorowanie/nowotwory-zlosliwe-koncentracja-leczenia-zabiegowego>

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

Spis treści

Brentuksymab wedotin w leczeniu I linii chłoniaka Hodgkina.....	4
Terapia drugiej linii pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym	6
Selperkatynib w terapii raka rdzeniastego tarczycy	7
Irynotekan liposomowy w terapii raka trzustki	10
Abemacyklib w leczeniu wczesnej postaci raka piersi	11
Terapia złożona oparta na skojarzeniu trifurydyny/typiracylu z bewacuzymabem u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, którzy doświadczyli progresji choroby pomimo zastosowania dwóch linii leczenia systemowego.....	13
Dostarlimab w terapii raka endometrium (trzonu macicy)	15

Brentuksymab wedotin w leczeniu I linii chłoniaka Hodgkina

Chłoniak Hodgkina (HL, Hodgkin lymphoma; dawniej ziarnica złośliwa) jest chorobą nowotworową układu chłonnego.⁸ Chłoniak Hodgkina wywodzi się z limfocytów B. Należy do najczęstszych chorób nowotworowych u młodych dorosłych (15-35 lat) i stanowi ok. 15% wszystkich zachorowań na chłoniaki. Nie są znane czynniki ryzyka zachorowania o potwierdzonym znaczeniu w rozwoju tej choroby. Ryzyko zachorowania jest wyższe u osób z niedoborami odporności (zakażenie HIV, osoby poddane leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach narządów).⁹ Zachorowalność na HL ma charakter stały i w krajach rozwiniętych wynosi 2–3 przypadków, a śmiertelność 0,4 przypadku na 100 tys. na rok. Częstość zachorowań u mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 1,3:1. Obserwuje się dwa szczyty zachorowań: w 3. dekadzie życia i po 50. roku życia.¹⁰ Chłoniak Hodgkina nacieka głównie węzły chłonne. Podstawowym objawem jest niebolesne powiększenie węzłów chłonnych. Objawy systemowe, takie jak gorączka powyżej 38°C, nocne poty oraz utrata masy ciała (> 10% w ciągu 6 miesięcy), dotyczą około 30% pacjentów. W przebiegu choroby może wystąpić uporczywy świąd skóry. U niektórych chorych pojawia się ból zajętych węzłów chłonnych po spożyciu alkoholu. Podstawą rozpoznania jest ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki.¹¹ Stadium zaawansowania choroby określane jest według klasyfikacji Ann Arbor, na podstawie liczby i umiejscowienia zajętych przez nowotwór okolic węzłowych oraz obecności objawów systemowych.¹² Oprócz stadium zaawansowania ustala się również obecność niepomysłnych czynników rokowniczych: duża zmiana węzłowa w śródpiersiu, powiększone OB,

⁸http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom2_2.17.%20Chloniak_Hodgkina_200520.pdf, dostęp n/d 27.06.2023

⁹ <https://onkologia.org.pl/pl/chloniak-hodgkina-czym-jest#page-main-image>

¹⁰ http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom2_2.17.%20Chloniak_Hodgkina_200520.pdf, dostęp n/d 27.06.2023

¹¹ http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom2_2.17.%20Chloniak_Hodgkina_200520.pdf, dostęp n/d 27.06.2023

¹² <https://onkologia.org.pl/pl/chloniak-hodgkina-czym-jest#page-main-image>

wiek, umiejscowienia pozawęzłowe choroby (w stadium I i II) oraz niedokrwistość, podwyższona liczba białych krwinek, obniżona liczba limfocytów oraz albumin w stadiach zaawansowanych.¹³

Leczeniem chłoniaka Hodgkina zajmują się Oddziały Hematologii. Podstawowymi metodami leczenia choroby są chemioterapia oraz radioterapia. W niektórych przypadkach konieczne jest także przeszczepienie szpiku kostnego. Chłoniak Hodgkina jest stosunkowo dobrze rokującym nowotworem. Około 80–90% chorych udaje się trwale wyleczyć przy stosowaniu standardowych metod leczenia. U pozostałych chorych może dojść do nawrotu lub oporności na leczenie.¹⁴ Rodzaj zastosowanego leczenia w głównej mierze zależy od stopnia zaawansowania choroby:

- chorzy z wczesnym stadium choroby to chorzy ze stadium zaawansowania I-II,
- chorzy ze stadium pośrednim to również chorzy ze stadium zaawansowania I-II, ale z dodatkowymi czynnikami ryzyka, do których należą między innymi podwyższone OB, wiek powyżej 50 lat, bardzo duża zmiana węzłowa w klatce piersiowej, pozawęzłowa lokalizacja choroby - czynniki te powodują, że jest większe ryzyko nieskuteczności leczenia w tej grupie pacjentów,
- chorzy ze stadium zaawansowanym to chorzy w stadium III i IV choroby, można tu także włączyć chorych ze stadium II z poważnymi czynnikami ryzyka.¹⁵

Leczenie chorych z wczesnym stadium choroby bez dodatkowych czynników ryzyka - W chwili obecnej standardem leczenia w tej grupie chorych są dwa kursy chemioterapii ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), po których stosuje się radioterapię na pierwotnie zajęte węzły chłonne.¹⁶

Leczenie chorych z wczesnym stadium choroby o niekorzystnym rokowaniu (w stadium pośrednim) - w tej grupie chorych stosuje się zazwyczaj 4 kursy chemioterapii oraz radioterapię na pierwotnie zajęte węzły chłonne po zakończeniu chemioterapii. Najczęściej stosuje się 4 kursy ABVD, jednak dopuszczalne jest również bardziej intensywne leczenie za pomocą kursów o skomplikowanej nazwie „eskalowany BEACOPP” (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) - najczęściej łączy się te dwa kursy z dwoma kursami ABVD.¹⁷ Leczenie chorych w stadium zaawansowanym - w takich przypadkach najczęściej stosuje się 6 do 8 kursów ABVD. W ostatnich latach udowodniono, że bardziej skuteczne w walce z chorobą jest zastosowanie 6-8 kursów eskalowanych BEACOPP, jednak leczenie takie jest bardziej toksyczne i wiąże się ze znacznie większą ilością działań niepożądanych. Radioterapia realizowana jest w oddziałach radioterapii, po zakończeniu chemioterapii.¹⁸

Wraz z postępowaniem medycyny pojawiają się coraz to nowe opcje terapeutyczne, m.in. z wykorzystaniem immunoterapii. Mówił o tym w wywiadzie dla Medexpress prof. Tomasz Wróbel, kierownik Katedry i Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu: *„U pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina (stadium III i IV), u których występują rozlane zmiany po obu stronach przepony porównano dotychczasowy standard do standardu brentuksymab wedotin + AVD i okazało się, że uzyskano korzyść nie tylko w odniesieniu do czasu do progresji, ale również do całkowitego przeżycia. To niezwykle istotne i rzadko uzyskiwane w tej chorobie. Pokazuje nam, że chemio i immunoterapia ma przewagę nad zwykłą chemioterapią. Wyniki tego badania zmieniły nasz sposób myślenia o leczeniu zaawansowanej postaci tej choroby. Brentuksymab wedotin jest w Polsce*

¹³ <https://onkologia.org.pl/pl/chloniak-hodgkina-czym-jest#page-main-image>

¹⁴ <https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/224217,chloniak-hodgkina>

¹⁵ <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/chloniak-hodgkina-leczenie>

¹⁶ <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/chloniak-hodgkina-leczenie>

¹⁷ <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/chloniak-hodgkina-leczenie>

¹⁸ <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/chloniak-hodgkina-leczenie>

refundowany, ale dla pacjentów w nawrocie. Jego pierwsze efekty opisane w badaniach dotyczyły pacjentów nawrotowych i u nich jest skuteczny. Nie jest w Polsce refundowany w leczeniu pierwszej linii. Pozostaje więc pewna przestrzeń do uzupełnienia. (...). Teraz już wiemy, że jeśli go skojarzymy z chemioterapią w pierwszej linii, to uzyskujemy lepsze wyniki, niż po samej chemioterapii. To ważne, ponieważ możemy więcej pacjentów wyleczyć, więc mniej będzie tych z nawrotem i opornością. Dla pacjentów to zawsze trudna sytuacja, a większość z nich to młodzi ludzie, w wieku, w których zakładają rodziny, chcą mieć dzieci, pracować i rozwijać się. Dla nich wyleczenie z tej choroby jest szczególnie ważne. Dla systemu opieki zdrowotnej to też istotne, bo jeśli wyleczymy większość pacjentów za pomocą leczenia w pierwszej linii, to nie będziemy musieli się borykać z problemami leczenia nawrotów, oporności i stosowania skomplikowanych terapii.”¹⁹

Najpilniejszą potrzebą pacjentów z chłoniakiem jest personalizacja leczenia i dostęp do nowoczesnych terapii już od najwcześniejszego etapu choroby i zgodnie ze światowymi wytycznymi medycznymi. Z raportu Hematokoalicji, dotyczącego sytuacji pacjentów hematologicznych w Polsce wynika, że: „(...) polscy pacjenci wciąż muszą czekać na publiczne finansowanie najbardziej innowacyjnych cząsteczek. Eksperti kliniczni zauważają, że dostęp do wysoce skutecznych terapii w pierwszej linii może przynieść największą korzyść. Co więcej, może być kluczowy dla kolejnych etapów leczenia. Czas trwania remisji po nawrocie zmniejsza się z każdą kolejną linią leczenia, dlatego tak ważne jest zapewnienie dostępu do najskuteczniejszych terapii już na początku ścieżki pacjenta. W tym właśnie obszarze zauważane są też największe ograniczenia w dostępie do świadczeń.”²⁰ Prof. Krzysztof Giannopoulos, kierownik Zakładu Hematologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie podkreśla: „Czas trwania remisji po nawrocie zmniejsza się z każdą kolejną linią leczenia. Dlatego ważny jest wybór najskuteczniejszej terapii już od pierwszej linii leczenia oraz dostępność do jak największej liczby nowych terapeutyków w kolejnych liniach leczenia. W ten sposób możemy istotnie wydłużyć życie chorego. Wybór terapii drugiego i kolejnych rzutów uzależniamy od odpowiedzi uzyskanej na leczenie pierwszej linii, stosowanych leków we wcześniejszych terapiach oraz toksyczności leczenia.”²¹

Terapia drugiej linii pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym

Rak tarczycy jest dziewiątym najczęściej występującym nowotworem na świecie, a zapadalność jest trzykrotnie wyższa u kobiet niż u mężczyzn. W 2020 roku na całym świecie zdiagnozowano ponad 580 000 nowych przypadków raka tarczycy.²² Szacuje się, że zróżnicowany rak tarczycy (DTC) stanowi około 90 - 95% wszystkich przypadków raka tarczycy.²³ Podstawę leczenia stanowi leczenie operacyjne, po którym stosuje się ablację pozostałej tkanki tarczycy za pomocą radioaktywnego jodu. Po operacji nieradykalnej w raku zróżnicowanym, gdy nie jest możliwa operacja wtórna ani leczenie jodem promieniotwórczym stosuje się teleradioterapię. Około 5 do 15% przypadków jest opornych na leczenie jodem radioaktywnym.²⁴ Pacjenci z DTC, u których rozwija się oporność na radiojod, mają złe rokowanie ze

¹⁹ <https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/potrzeby-diagnostyczne-pacjentow-chorych-na-szpiczaka-plazmocytoowego-i-nowe-podejscie-do-terapii-chloniaka-hodgkina/>

²⁰ Raport dotyczący sytuacji pacjentów hematologicznych w Polsce, Hematokoalicja, 2022, str. 60.

²¹ <https://www.zwrotnikraka.pl/hematokoalicja-sytuacja-pacjentow-hematoonkologicznych-w-polsce/>

²² [Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71\(3\):209-249. doi:10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)

²³ [Chen, Danyang et al. "Innovative analysis of distant metastasis in differentiated thyroid cancer." Oncology letters vol. 19,3 \(2020\): 1985-1992. doi:10.3892/ol.2020.11304](https://doi.org/10.3892/ol.2020.11304)

²⁴ [Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Ther Adv Med Oncol. 6:267-279. doi: 10.1177/1758834014548188.](https://doi.org/10.1177/1758834014548188)

średnim szacowanym przeżyciem wynoszącym 3-5 lat.²⁵ W Polsce dostęp do leczenia zagwarantowany jest wyłącznie w ramach I linii leczenia w programie lekowym B.119, z zastosowaniem tylko jednego leku.²⁶ W przypadku niepowodzenia terapii I linii pacjenci nie mają alternatywy w postaci refundowanych kolejnych linii leczenia. Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy u chorych dorosłych – aktualizacja 10.2022 - zawierają najnowsze doniesienia na temat terapii ukierunkowanych molekularnie w zaawansowanym raku tarczycy.²⁷

Selperkatynib w terapii raka rdzeniastego tarczycy

Rak tarczycy jest jednym z najczęstszych nowotworów endokrynych, natomiast w postaci raka rdzeniastego diagnozowany jest jedynie w około 4% przypadków, będąc tym samym rzadką chorobą onkologiczną. W około 65% przypadków raka rdzeniastego tarczycy występuje mutacja w genie RET. Zachorowalność na raka tarczycy w Polsce według danych GLOBOCAN wynosi 0.01%, z czego ok. 4% przypadków zachorowań stanowi rak rdzeniasty, w ok. 70% przypadków diagnozowany w zaawansowanym stadium, a mutacja RET występuje u około 65% takich przypadków.

Szacowana wielkość populacji: zachorowalność na raka tarczycy 0.01% [GLOBOCAN] przekłada się na 4 053 przypadki raka tarczycy rocznie w Polsce (populacja Polski: 38 356 121, GUS). Częstość występowania raka rdzeniastego 3.5%, co daje 142 przypadki diagnozowanego raka rdzeniastego rocznie. Stadium zaawansowane raka ~70% to 99 przypadków zaawansowanego raka rdzeniastego rocznie. Pacjenci otrzymujący leczenie w pierwszej linii ~40%, a to daje 40. pacjentów kwalifikujących się do leczenia 1L. Występowanie mutacji RET ~65% przekłada się na 26. pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET kwalifikujących się do leczenia 1L. Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w 2L ~50% to ok. 22. pacjentów kwalifikujących się do leczenia 2L. Występowanie mutacji RET ~65% dotyczy 14. pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET kwalifikujących się do leczenia 2L. Na powyższe założenia należy nałożyć również dostęp ośrodków zajmujących się leczeniem raka tarczycy do diagnostyki w kierunku mutacji RET, co oznacza, że w realnej praktyce klinicznej pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET kwalifikujących się do leczenia celowanego może być około 26. w ramach 1L oraz około 14. w 2L. Tym samym pacjenci z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET, to bardzo niewielka i precyzyjnie określona populacja chorych.

Rozwój innowacyjnych terapii onkologicznych zmierza w kierunku medycyny personalizowanej/precyzyjnej, w której leczenie dostosowuje się do profilu genetycznego, co umożliwia zastosowanie terapii celowanych, maksymalizując tym samym korzyść kliniczną dla pacjenta przy jednoczesnym minimalizowaniu występowania działań niepożądanych. W przypadku nowotworów obejmujących zmiany w genie RET skuteczność wykazał selperkatynib – inhibitor RET. Mutacje w genie RET prowadzą do wytwarzania przez organizm nieprawidłowych białek i w następstwie do niekontrolowanego wzrostu komórek raka. Selperkatynib (inhibitor RET) blokując aktywność tych nieprawidłowych białek pomaga tym samym ograniczyć wzrost i rozprzestrzenianie się

²⁵ [Fugazzola L. et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. Eur Thyroid J. 2019;8:227–245. doi: 10.1159/000502229.](#)

²⁶ Źródło: [Załącznik B.119. LECZENIE PACJENTÓW Z POSTĘPUJĄCYM, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB Z PRZERZUTAMI, ZRÓŻNICOWANYM \(BRODAWKOWATYM/PĘCHERZYKOWYM/OKSYFILNYM - Z KOMÓREK HÜRTHLE'A\) RAKIEM TARCZYCY, OPORNYM NA LECZENIE JODEM RADIOAKTYWNYM \(ICD-10 C 73\)](#) Dostęp: 04.2023

²⁷ Źródło: [Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022 — uzupełnienie \(publikacja w języku angielskim i polskim\)](#) Dostęp: 04.2023

komórek nowotworowych. Selperkatynib w kontekście raka rdzeniastego tarczycy został dopuszczony do stosowania w 2021 r. w 2. linii systemowego leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego z mutacją RET, po niepowodzeniu kabozantynibu i/lub wandetanibu. W 2022 r. rozszerzono wskazanie o 1. linię leczenia systemowego zaawansowanego raka rdzeniastego z mutacją RET. Tym samym, selperkatynib zarejestrowany jest do stosowania u dorosłych oraz młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET bez względu na linię leczenia - zarówno w 1. jak i 2. linii leczenia (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wandetanibem i/lub kabozantynibem). Selperkatynib to jedyny selektywny inhibitor RET zarejestrowany do stosowania w raku rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET. W maju 2022 r. selperkatynib w 2. linii leczenia raka rdzeniastego tarczycy z mutacją w genie RET został uznany przez Ministerstwo Zdrowia za Technologię Lekową o Wysokiej Innowacyjności (TLI). Na moment oceny leku selperkatynib w ramach procedury dla technologii lekowych o wysokiej innowacyjności selperkatynib zarejestrowany był jedynie do stosowania w 2L leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy i w tym wskazaniu uzyskał status TLI. Należy podkreślić, że aktualnie lek selperkatynib posiada rejestrację do stosowania w zaawansowanym raku rdzeniastym tarczycy bez względu na linię leczenia, a w przypadku terapii celowanych molekularnie nie ma uzasadnienia klinicznego do odraczania ich stosowania w późniejszych liniach leczenia, jeśli u pacjenta z nowotworem wykryto dany rodzaj mutacji.²⁸

Oprócz selperkatynibu, aktualnie zarejestrowane do leczenia raka rdzeniastego w UE są 2 inne terapie: wandetanib oraz nierefundowany w Polsce kabozantynib. Należą one do grupy inhibitorów wielokinazowych (MKI – ang. multikinase inhibitors). Poprzez blokowanie aktywności szerokiego spektrum kinaz i niepełną inhibicję RET ich stosowanie wiąże się z określoną toksycznością. Zastosowanie leczenia selektywnego na dany typ mutacji umożliwia maksymalizację korzyści klinicznej przy jednoczesnym ograniczeniu potencjalnych działań niepożądanych w porównaniu do leków o szerszym spektrum działania. Według obecnej praktyki klinicznej leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy w Polsce w ramach 1. linii leczenia w ramach programu lekowego B.108 dostępny jest wandetanib (zarejestrowany do stosowania bez względu na status mutacji w genie RET). W ramach 2. linii leczenia aktualnie nie ma dostępu do żadnej innowacyjnej terapii. Chemioterapia co do zasady nie wykazuje trwałej skuteczności u pacjentów z rakiem rdzeniastym i zgodnie z wytycznymi można ją rozważyć paliatywnie w przypadku niedostępności lub nieskuteczności terapii celowanych. Tym samym, dla chorych na zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy istnieje aktualnie niezaspokojona potrzeba dostępu do innowacyjnego, celowanego leczenia o korzystnym profilu bezpieczeństwa: pacjenci z rakiem rdzeniastym z mutacją w genie RET w ramach 1L leczenia aktualnie leczeni są wandetanibem, inhibitorem wielokinazowym, którego mechanizm działania jest szerszy niż selektywna inhibicja RET, a u pacjentów po niepowodzeniu 1L leczenia brak jest dostępu do jakiegokolwiek innowacyjnej opcji terapeutycznej. Wyniki badania Libretto-001 wskazują, że w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy i mutacją w genie RET stosujących selperkatynib w 2. linii leczenia uzyskano odpowiedź na leczenie 69% [95% CI: 55; 81] oraz odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 12 miesiącach 82% [95% CI: 69; 90]. W 1. linii leczenia uzyskano: odpowiedź na leczenie 73% [95% CI: 62; 82] oraz odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 12 miesiącach: 92% [95% CI: 82; 97].²⁹

²⁸ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologie-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022>

²⁹ Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2005651>

Profil bezpieczeństwa selperkatynibu był akceptowalny, o czym świadczy bardzo niski odsetek dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych (2%). Do najczęstszych działań niepożądanych należały suchość w ustach oraz nadciśnienie tętnicze. Tym samym, stosowanie selperkatynibu wiązało się z wysokim i utrzymującym się odsetkiem odpowiedzi na leczenie przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Podsumowując:

1. Mutacje w genie RET, występujące w przypadku raka rdzeniastego tarczycy w ok. 65% przypadków, prowadzą do wytwarzania przez organizm nieprawidłowych białek i w następstwie do niekontrolowanego wzrostu komórek raka. Selperkatynib jest selektywnym inhibitorem RET, który blokując aktywność nieprawidłowych białek pomaga ograniczyć wzrost i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych.
2. Zastosowanie leczenia selektywnego na dany typ mutacji umożliwia maksymalizację korzyści klinicznej przy jednoczesnym ograniczeniu potencjalnych działań niepożądanych w porównaniu do leków o szerszym spektrum działania. Aktualnie w 1L leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy w Polsce dostępny jest wandetanib – inhibitor wielokinazowy – (inhibitor receptora VEGFR-2, kinazy tyrozynowych RET, kinazy tyrozynowej receptora 3. czynnika wzrostu śródbłonna). Selperkatynib to jedyny selektywny inhibitor RET zarejestrowany do stosowania w zaawansowanym raku rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET. W 1L leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego z mutacją RET nie ma aktualnie dostępu do żadnego leczenia o mechanizmie działającym selektywnie na mutacje RET.
3. Po niepowodzeniu 1L leczenia, selperkatynib jest jedyną zarejestrowaną w UE innowacyjną terapią dla pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym z mutacją w genie RET. Chemioterapia co do zasady nie wykazuje trwałej skuteczności u pacjentów z rakiem rdzeniastym i zgodnie z wytycznymi można ją rozważyć paliatywnie w przypadku niedostępności lub nieskuteczności terapii celowanych.
4. Wartość terapii selperkatynibem została rozpoznana przez Ministerstwo Zdrowia poprzez umieszczenie go na liście Technologii Lekowych o wysokim poziomie Innowacyjności (TLI) w 2L leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy z mutacją w genie RET. Należy podkreślić, że aktualnie lek selperkatynib posiada rejestrację do stosowania w zaawansowanym raku rdzeniastym tarczycy bez względu na linię leczenia, a w przypadku terapii celowanych, u chorych z danym rodzajem mutacji, nie ma uzasadnienia klinicznego do odrzucania ich stosowania w czasie w późniejszych liniach leczenia.
5. Wysoką skuteczność selperkatynibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET potwierdza uzyskany w badaniu wysoki i utrzymujący się odsetek odpowiedzi na leczenie przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa: 1Linia: odpowiedź na leczenie 73%, a 2Linia: odpowiedź na leczenie 69%.
6. Ze względu na niezwykle rzadki charakter występowania zaawansowanego raka tarczycy z mutacją w genie RET, jest to niewielka i precyzyjnie określona populacja. W realnej praktyce klinicznej pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET kwalifikujących się do leczenia celowanego może być około 26. w ramach 1Linii oraz około 14. w 2Linii.

Terapia selperkatynibem będzie refundowana w programie B.108 leczenia pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy od września 2023.

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 immunoonkologicznych. 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 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.

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, 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 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 2021 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. Abemacyklib to pierwszy i jedyny inhibitor CDK4 i 6 w terapii HR+, HER2- wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. 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.³⁰

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

³⁰ <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2020/08/raport-onkologia-0826.pdf>

psychicznym chorego, wymagająca wsparcia psychologicznego. Konsekwencje społeczne i ekonomiczne raka piersi są znaczne. Raport pt. „Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce”, w którym oszacowano koszty społeczne ponoszone w Polsce na leczenie chorych z rakiem piersi wskazuje na następujące koszty dla systemu w roku 2014: strata związana z przedwczesnym zgonem - ponad 790 mln PLN, strata spowodowana trwałą niezdolnością do pracy - ponad 970 mln PLN, absenteizm chorych - ponad 570 mln oraz renty z tytułu niezdolności do pracy - 126 mln PLN.³¹

Podsumowując:

- Pomimo że aktualnie w ramach programu B.9 leczenia raka piersi refundowanych jest wiele cząsteczek, pacjenci z najczęściej diagnozowanym podtypem raka – wczesnym, hormonozależnym HER2- nie mają aktualnie dostępu do żadnej innowacyjnej terapii w ramach programu lekowego.
- Aktualnie refundowane w ramach programu lekowego terapie dotyczą w znacznej większości stadium zaawansowanego raka piersi, w którym całkowite wyleczenie nie jest już możliwe. Należy podkreślić, że w przypadku raka zdiagnozowanego na wczesnym etapie choroby istnieje szansa na całkowite wyleczenie chorego, dlatego kluczowe jest zwiększanie dostępu pacjentów do terapii stosowanych we wczesnych nowotworach piersi.
- W przypadku pacjentów z wczesnym hormonozależnym, HER2- rakiem piersi, istnieje populacja chorych wysokiego ryzyka, dla których aktualnie refundowane leczenie (hormonoterapia) jest nieoptymalne. Pomimo zastosowania aktualnie dostępnych metod leczenia, aż u 20-30% chorych dochodzi do nawrotu choroby. Nawrót występuje najczęściej w postaci przerzutów odległych (do wątroby, kości), czyniąc chorobę nieuleczalną i nieuchronnie prowadząc do śmierci.
- To właśnie tym pacjentom - z grupy wysokiego ryzyka nawrotu, a więc o szczególnie niekorzystnym rokowaniu - dedykowana jest wnioskowana terapia abemacyklibem, która wykazała skuteczność w 34% redukcji ryzyka nawrotu inwazyjnego oraz przerzutów odległych w porównaniu do aktualnie refundowanego w Polsce standardu leczenia (monoterapii hormonoterapią).
- Należy podkreślić, że ryzyko nawrotu choroby w czasie jest zmienne – największe ryzyko występuje w ciągu pierwszych 2 lat od diagnozy. To właśnie w tym okresie największego ryzyka nawrotu wykazano korzyść terapii skojarzonej lekiem abemacyklib w zakresie redukcji ryzyka nawrotu - dostępny okres obserwacji w badaniu MonarchE obejmuje już 42 miesiące.

Terapia złożona oparta na skojarzeniu trifurydyny/typiracylu z bewacuzymabem u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, którzy doświadczyli progresji choroby pomimo zastosowania dwóch linii leczenia systemowego

Rak jelita grubego (CRC) jest trzecim najczęściej występującym nowotworem na świecie.³² W 2020 roku zdiagnozowano raka jelita grubego u prawie 1,9 mln pacjentów, co odpowiada 10% przypadków nowotworów na świecie.³³ Rak jelita grubego jest drugą przyczyną śmiertelności z powodu nowotworów,

³¹ Nojszewska E, Bodnar L, Łyszczarz B, Sznurkowski J, Sliwczyński A, Instytut Innowacyjna Gospodarka. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Warszawa 2016. Fundacja Instytut Innowacyjna Gospodarka.

³² World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. <https://www.iarc.who.int/news-events/global-burden-of-colorectal-cancer-in-2020-and-2040-incidence-and-mortality-estimates-from-globocan/#:~:text=The%20authors%20predict%20that%20by,an%20increase%20of%2073%25>

³³ www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data

odpowiadając za 930 tys. zgonów na całym świecie w 2020 r. Eksperci szacują, że światowa zachorowalność na raka jelita grubego przekroczy 3,2 mln przypadków rocznie do 2040 r. (wzrost o 63%), a liczba zgonów ma wzrosnąć o ponad 70% do 1,6 mln rocznie.³⁴

W Polsce rak jelita grubego stanowi drugą przyczynę zgonów spowodowanych wystąpieniem nowotworów, a zmieniające się nawyki żywieniowe, które obserwujemy od początku lat 90. XX wieku sprawiają, że problem narasta.³⁵ W 2020 roku odnotowano około 14,5 tysięcy nowych przypadków zachorowań na raka jelita grubego, a w przypadku 11,5 tysiąca Polaków rak jelita grubego był przyczyną zgonu.³⁶ Wysoka statystyka zgonów z powodu raka jelita grubego w Polsce wynika z faktu niespecyficzności objawów choroby, która może rozwijać się w ukryciu przez wiele lat jak i wciąż niskiej skali wykorzystywania badań profilaktycznych pozwalających wykryć raka jelita grubego na wczesnym etapie. Niska świadomość choroby i wciąż zbyt niska liczba zabiegów profilaktycznej kolonoskopii powoduje, że w Polsce u ok. 25-30% pacjentów rak jelita grubego rozpoznawany jest w zaawansowanym stadium choroby z przerzutami do innych narządów (głównie wątroba i płuca). W Polsce istnieje wciąż niezaspokojona potrzeba zwiększenia dostępności do innowacyjnych terapii zwiększających skuteczność leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, którzy doświadczyli progresji choroby pomimo zastosowania wcześniejszych dwóch linii leczenia.³⁷

Nową nadzieją dla pacjentów jest lek złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej, typiracylu w zestawieniu z bewacyzumabem. Po wychwycie w komórkach nowotworowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, a następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec procesowi dzielenia się i wzrostu komórek nowotworowych. Typiracyl hamuje rozkład triflurydyny pod wpływem fosforylasy tymidynowej, co zwiększa czas działania triflurydyny. Lek bewacyzumab to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne wytwarzane z zastosowaniem rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), hamując jego wiązanie z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Zmniejszenie ich aktywności zmniejsza unaczynienie nowotworów litych, co prowadzi do hamowania ich wzrostu. Lek wykazuje działanie przeciwnowotworowe w stosunku do wielu nowotworów (m.in. raka okrężnicy, raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerki, a także trzustki i gruczołu krokowego).

Badanie SUNLIGHT, to międzynarodowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie kliniczne fazy III z aktywną kontrolą, mające na celu zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej - triflurydyny/typiracylu z bewacyzumabem w porównaniu z triflurydyną/typiracylem w monoterapii u pacjentów z opornym na leczenie rakiem jelita grubego z przerzutami po dwóch schematach chemioterapii.³⁸ Do badania włączono 492 pacjentów, których losowo (w stosunku 1:1) przydzielono do

³⁴ Ibidem

³⁵ Raport "Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku". www.onkologia.org.pl/pl/publikacje

³⁶ Raport z Krajowego Rejestru Nowotworów za rok 2020. www.onkologia.org.pl

³⁷ Ibidem

³⁸ Trifluridine–Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. Gerald W. Prager, M.D., Julien Taieb, M.D., Ph.D., Marwan Fakih, M.D., Fortunato Ciardiello, M.D., Ph.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Elena Elez, M.D., Ph.D., Felipe M. Cruz, M.D., Ph.D., Lucjan Wyrwicz, M.D., Ph.D., Daniil Stroyakovskiy, M.D., Ph.D., Zsuzsanna Papai, M.D., Pierre-Guillaume Poureau, M.D., Gabor Liposits, M.D., Chiara Cremolini, M.D., Ph.D., Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Dominik P. Modest, M.D., Karim A. Benhadji, M.D., Nadia Amellal, M.D., Catherine Leger, M.Sc., Loick Vidot, M.Sc., and Josep Tabernero, M.D., Ph.D., for the SUNLIGHT Investigators*, The New England Journal of Medicine 2023; 388:1657-1667. DOI: 10.1056/NEJMoa2214963. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2214963>

grupy otrzymującej triflurydynę/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem lub monoterapię triflurydyna/typiracyl. Głównym celem badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) była ocena całkowitego przeżycia pacjentów (OS, *overall survival*) z użyciem triflurydyny/typiracylu i bewacyzumabu w porównaniu z samą triflurydyną/typiracylem. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*), całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*), wskaźnik kontroli choroby (DCR, *disease control rate*) i jakość życia (QoL, *quality of life*), a także bezpieczeństwo i tolerancja triflurydyny/typiracylu stosowanych w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu z monoterapią triflurydyną/typiracylem. Skuteczność terapii skojarzonej opartej na triflurydynie/typiracylu w połączeniu z bewacyzumabem powinny być rozpatrywane w kontekście bardzo niekorzystnego rokowania pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, którzy doświadczyli progresji choroby pomimo zastosowania dwóch linii leczenia i przy ograniczonej skuteczności dalszych linii leczenia). Terapia skojarzona oparta na triflurydynie/typiracylu (FTD-TPI) + bewacyzumab istotnie wydłużyła czas życia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, którzy doświadczyli progresji choroby na dwóch wcześniej zastosowanych liniach chemioterapii w porównaniu do grupy pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w monoterapii. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 10,8 miesiąca w grupie skojarzonej i 7,5 miesiąca w grupie FTD-TPI (współczynnik ryzyka zgonu, 0,61; 95% przedział ufności [CI], 0,49 do 0,77; $p < 0,001$). 6-miesięczne przeżycie pacjentów w grupie leczenia skojarzonego FTD-TPI+ bewacyzumab vs FTD-TPI w monoterapii wynosiło odpowiednio: 77% i 61%. Po 12 miesiącach w grupie terapii skojarzonej żyło 43% pacjentów, a w grupie monoterapii 30% pacjentów. Terapia skojarzona oparta na triflurydynie/typiracylu (FTD-TPI) + bewacyzumab istotnie wydłużyła czas życia wolnego od progresji choroby u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, którzy doświadczyli progresji choroby na dwóch wcześniej zastosowanych liniach chemioterapii w porównaniu do grupy pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w monoterapii. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 5,6 miesiąca w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 2,4 miesiąca w grupie FTD-TPI (współczynnik ryzyka progresji choroby lub śmierć, 0,44; 95% CI, 0,36 do 0,54; $P < 0,001$). Najczęstsze działania niepożądane obserwowane w obu grupach to: neutropenia, nudności i niedokrwistość. Nie zaobserwowano zgonów związanych z leczeniem. Mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności w skali ECOG z 0 lub 1 do 2 lub więcej wynosiła 9,3 miesiąca w grupie skojarzonej i 6,3 miesiąca w grupie FTD-TPI (współczynnik ryzyka 0,54; 95% CI, 0,43 do 0,67). Jest to wynik niezwykle istotny ponieważ pokazuje, że zastosowanie terapii skojarzonej FTD-TPI + bewacyzumab efektywniej wydłuża fizyczną sprawność pacjentów i otwiera im szansę na leczenie w kolejnych liniach terapii. Terapia złożona oparta na skojarzeniu triflurydyny/typiracylu z bewacyzumabem stanowi szansę na wydłużenie życia i poprawę jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, którzy doświadczyli progresji choroby pomimo zastosowania dwóch linii leczenia systemowego.

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. 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.³⁹ 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.⁴⁰ 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.

Dzięki decyzji Ministra Zdrowia od 1 września 2023 r. dostarlimab jest refundowany publicznie w ramach programu lekowego B.148. LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10 C54) w II linii leczenia pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H).⁴¹

KONTAKT:

Anna Jasińska - Rzecznik Medycznej Racji Stanu, tel. +48 734 439 122, e-mail: jasinska@greencomm.pl

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

PARTNERZY:



³⁹ <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2771011>

⁴⁰ <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1538.htm>

⁴¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-wrzesnia-2023-r>