

Agata Misiurewicz-Gabi

Czy na ścieżce nowoczesnego leczenia jest miejsce dla chemioterapii?

Członkowie zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wytypowali dziesięć przetomowych terapii onkologicznych (TOP 10 ONKO), które najpilniej powinny zostać objęte refundacją w 2022 r. Podczas konferencji *Priorities and Challenges in Polish and European Drug Policy* eksperci omawiali niektóre z nich i zastanawiali się, czy na ścieżce nowoczesnego leczenia nadal jest miejsce dla chemioterapii.



Fot. Patryk Byczyk

W DEBACIE UCZESTNICZYLI:

- dr Leszek Kraj – Klinika Onkologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk – Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- Anna Kupiecka – Fundacja OnkoCafe – Razem Lepiej
- dr hab. n. med. Barbara Radecka – Opolskie Centrum Onkologii, Uniwersytet Opolski, konsultant wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
- dr Małgorzata Stawicka-Nietacna – Katedra Genetyki Klinicznej i Patomorfologii, Uniwersytet Zielonogórski, Collegium Medicum
- Krystyna Wechmann – Federacja Stowarzyszeń Amazonki, prezes Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych

Każdego roku pojawiają się nowe terapie dla chorych na nowotwory. Ponieważ nie jest możliwe refundowanie wszystkich, eksperci wskazują najbardziej oczekiwane przez pacjentów i klinicystów, zapewniające największą efektywność leczenia. Są to nowo zarejestrowane i dotychczas nierefundowane cząsteczki albo nowe wskazania dla cząsteczek już finansowanych.

Rak piersi – nowa era leczenia

– Ostatnie lata przyniosły wiele pozytywnych zmian w zakresie refundacji nowych cząsteczek. Powstały kolejne wersje programu lekowego, które bez wątpienia poszerzyły dostęp do nowoczesnych terapii. Nieustannie pojawiają się kolejne leki. Niektóre z tych leków przeznaczonych do leczenia chorych na raka piersi znalazły się na liście TOP 10 ONKO. Co ciekawe, wszystkie trzy

zamieszczone przez nas na tej liście leki są powiązane z chemioterapią. Należą one do tzw. koniugatów, preparatów wiążących lek molekularnie ukierunkowany z cytostatykiem, czyli z klasyczną chemioterapią, znaną od lat 40. XX wieku. Koniugaty, nazywane żargonowo „końmi trojańskimi”, łączą się z określonym białkiem receptorowym w komórce nowotworowej, wprowadzają cytostatyki do komórki, tak jak koń trojański wojowników greckich do Troi – wyjaśniła konsultant wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej dr hab. n. med. Barbara Radecka z Opolskiego Centrum Onkologii i Uniwersytetu Opolskiego.

Rak piersi – grupa różnych chorób

Nie ma jednego raka piersi, istnieje jego kilka podtypów, z których każdy wymaga innego leczenia. Wśród trzech leków,

które znalazły się na liście TOP 10 ONKO, trastuzumab derukstekan i trastuzumab emtanzyna są przeznaczone dla chorych na raka piersi HER2 dodatniego, natomiast sacytuzumab gowitekan – dla chorych na potrójnie ujemnego raka piersi.

– W 2000 r. zaczęła się era traktowania raka piersi jako choroby niejednorodnej, w której wyszczególniamy kilka podtypów. Podział, który stosujemy w codziennej praktyce klinicznej, nie jest doskonały, ponieważ rak piersi jest dużo bardziej zróżnicowany niż cztery czy pięć podtypów, którymi się posługujemy. Taka klasyfikacja jest jednak powszechnie wykorzystywana i pozwala lepiej dobrać leczenie. Zarówno podtyp raka piersi HER2 dodatni, jak i potrójnie ujemny są traktowane jako podtypy bardziej agresywne. Takie raki występują częściej u młodszych kobiet. Są trudne w leczeniu,

mają bardziej dynamiczny przebieg, częściej występuje w ich przypadku uogólnienie. W przypadku raka HER2 dodatniego wprowadzenie trastuzumabu, czyli pierwszego leku ukierunkowanego na cel molekularny (receptor HER2), w tym podtypie odmieniło losy chorych. Wyniki leczenia mierzone tzw. medianą czasu przeżycia uległy podwojeniu. Nadal jednak nie są satysfakcjonujące. Dlatego tak ważny jest trastuzumab derukstekan, wymieniony na pierwszym miejscu listy TOP 10 ONKO. To kolejny lek dla chorych na HER2 dodatniego raka piersi. Badania kliniczne wykazały, że prawie każda pacjentka poddana już w przeszłości leczeniu z powodu zaawansowanej choroby odpowiedziała na terapię, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby znacznie się wydłużyła. Takie wyniki niezwykle rzadko zdarzają się w onkologii. Nadal bardzo potrzebujemy nowych opcji terapeutycznych dla chorych na raka potrójnie ujemnego. Ten podtyp rozpoznajemy u 10–15 proc. chorych. Lek, który wskazaliśmy w TOP 10 ONKO, sacytuzumab gowitekan, charakteryzuje się wysoką skutecznością także u pacjentek uprzednio leczonych, u których choroba postępuje pomimo wcześniejszej chemioterapii. Jest to lek względnie dobrze tolerowany, co jest bardzo ważne w przewlekłym leczeniu. W tej chwili kilkadziesiąt kobiet w Polsce otrzymuje sacytuzumab gowitekan w ramach wczesnego dostępu, ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDIL) lub finansuje go ze środków własnych – mówiła dr hab. Barbara Radecka.

Rak płuca – nowe terapie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. W Polsce umiera z jego powodu rocznie 23 tys. osób. Szybka diagnostyka i jak najwcześniejsze rozpoczęcie odpowiedniego leczenia poprawiłyby te niechlubne statystyki. Dlatego na liście priorytetów znalazły się cztery nowe terapie stosowane u chorych na raka płuca. Wśród nich dwie terapie adiuwantowe wykorzystywane w leczeniu pooperacyjnym. – Leczenie adiuwantowe raka płuca jest znane od wielu lat. Do tej pory w postępowaniu pooperacyjnym mieliśmy do dyspo-

PRIORITIES AND CHALLENGES IN POLISH AND EUROPEAN DRUG POLICY

zycji tylko chemioterapię, która była mało skuteczna. Dzięki zastosowaniu chemioterapii pooperacyjnej uzyskiwano wyleczenie tylko u 5–10 proc. więcej pacjentów w porównaniu z chorymi poddanymi wyłącznie obserwacji. Chemioterapia adiuwantowa przynosiła niewiele korzyści w bardzo wczesnych stadiach zaawansowania, ale zdecydowanie poprawiała odsetki przeżyć 5-letnich w grupie chorych w wyższym stadium zaawansowania. W ostatnim czasie pojawiły się dwie nowe terapie adiuwantowe dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Na liście TOP 10 ONKO znalazły się atezolizumab – immunoterapia dla chorych operowanych z powodu raka płuca, oraz ozymertynib – terapia ukierunkowana molekularnie stosowana w leczeniu uzupełniającym u chorych z mutacją w genie EGFR. Do terapii atezolizumabem mogą być kwalifikowani chorzy z ekspresją PD-L1 na powierzchni ponad 50 proc. komórek nowotworowych. Oznacza to, że ok. 30 proc. pacjentów operowanych z powodu raka płuca mogłoby z tego leczenia skorzystać. Są to chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu nowotworu, czyli tacy, u których zdiagnozowano stopień II lub IIIA choroby nowotworowej. Pacjenci przechodzą na atezolizumab w ramach terapii podtrzymującej dopiero po zakończeniu chemioterapii. Uzyskujemy dzięki temu dwukrotnie wyższy odsetek przeżyć wieloletnich w porównaniu z samą chemioterapią. Jest to leczenie przełomowe i nowatorskie. Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency – EMA) rekomendowała jej stosowanie w tym wskazaniu w terapii uzupełniającej 22 kwietnia br. Druga przełomowa terapia adiuwantowa to ozymertynib – lek przeznaczony dla pacjentów z mutacjami w genie EGFR, którzy stanowią ok. 15 proc. chorych, głównie z rakiem gruczołowym. Istotne jest to, że nawet pacjenci we wcześniejszych stadiach zaawansowania – IB czy II – mogą być od razu leczeni ozymertynibem, nawet z pominięciem chemioterapii. Zaobserwowano, że zastosowanie ozymertynibu po resekcji chirurgicznej guza zmniejsza ryzyko nawrotu choroby lub zgonu aż o 80 proc. względem samego zabiegu resekcji i obserwacji lub chemioterapii adiuwantowej. Poprawy w takiej skali wcześniej nie obserwowaliśmy w leczeniu uzupełniającym raka płuca. Aż 70 proc. pacjentów stosujących tę terapię pozostaje bez wznowy przez 3 lata obserwacji. W TOP 10 ONKO znalazła się też przełomowa terapia entrektynibem i larotrektynibem dla chorych z rearanżacjami genów NTRK. Tutaj całkowite odpowiedzi na leczenie zdarzają się bardzo często, a u kilku procent pacjentów guz całkowicie znika – powiedział prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk z Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Niezbędna diagnostyka molekularna

Nawet jeśli nowoczesne terapie są obejmowane refundacją, wielu pacjentów



Fot. Patryk Rydzik

”

dr hab. Barbara Radecka: Ostatnie lata przyniosły wiele pozytywnych zmian w zakresie refundacji nowych cząsteczek. Powstały kolejne wersje programu lekowego, które bez wątpienia poszerzyły dostęp do nowoczesnych terapii. Nieustannie pojawiają się kolejne leki



Fot. iStockphoto



Fot. Youtube

”

prof. Paweł Krawczyk: W TOP 10 ONKO znalazła się przełomowa terapia entrektynibem i larotrektynibem dla chorych z rearanżacjami genów NTRK. Tutaj całkowite odpowiedzi na leczenie zdarzają się bardzo często, a u kilku procent pacjentów guz całkowicie znika

z nich nie korzysta, ponieważ nie przechodzą odpowiednich badań diagnostycznych, zwłaszcza diagnostyki molekularnej. W konsekwencji niekiedy tylko połowa chorych jest leczona optymalnie nowymi lekami celowanymi.

– W przypadku raka płuca szacujemy, że 50–60 proc. pacjentów dostaje suboptymalne leczenie, w związku z tym że nigdy nie przeprowadzono u nich odpowiedniej diagnostyki molekularnej. Główną przyczyną jest zła organizacja. Skomplikowany system zlecania badań genetycznych oraz przysyłania materiału do tych badań powoduje, że diagnostyka dramatycznie się wydłuża, nawet do 3 miesięcy. W tym czasie może dojść do pogorszenia stanu chorych, którzy nie będą mogli być zakwalifikowani do żadnego leczenia, nawet lekami refundowanymi w Polsce. Ponadto lekarze często nie są w stanie napisać wniosków o RDTL czy o sprowadzenie leku w ramach importu docelowego. Co nam po wyniku zaawansowanego badania genetycznego wykrywającego jednocześnie mutacje w wielu genach (NGS), jeśli nie możemy zapewnić pacjentowi leczenia, które powinien otrzymać według rejestracji EMA? W Polsce immunoterapię czy chemioimmunoterapię możemy stosować tylko w zaawansowanej postaci raka płuca, czyli w stadium IV NDRP. Oznacza to, że chorzy, którzy nie mają mutacji w genie EGFR czy rearanżacji w genach ALK i ROS1, są w stadium IIIB i nie mają przerzutów, otrzymują według polskiego programu lekowego w I linii chemioterapię. Tymczasem powinni mieć wykonaną diagnostykę NGS w celu wykrycia różnych



Fot. Patryk Rydzik

”

dr Leszek Kraj: Ktoś powie, że mediana przeżycia wynosząca 20 miesięcy, jeśli zastosujemy leczenie podtrzymujące olaparibem w przypadku rozsialego raka prostaty, to porażka. Tylko że to, co jest porażką w raku prostaty, w przypadku raka trzustki będzie sukcesem

nieprawidłowości genetycznych. Takie nieprawidłowości można zdiagnozować nawet u ok. 25 proc. chorych na NDRP. Ci pacjenci mogliby otrzymać leki celowane, które wprawdzie nie są u nas refundowane, ale są zarejestrowane w Unii Europejskiej – wyjaśnił prof. Paweł Krawczyk.

Anna Kupiecka z Fundacji OnkoCafe – Razem Lepiej przyznała, że choć nadal jest w Polsce miejsce dla chemioterapii, często nie są podejmowane działania, które pomogłyby ustalić, czy istnieje dla pacjenta inna, lepsza ścieżka leczenia. – Gdyby każdy pacjent w odpowiednim terminie, na wczesnym etapie choroby, czyli w II lub III stadium nowotworu, miał zrobioną diagnostykę molekularną, to w IV stadium można by już z automatu wdrażać terapię celowaną. Szybka diagnostyka nie pomoże jednak spersonalizować leczenia, jeśli chory z danym typem nowotworu będzie leczony w przypadkowej placówce, a nie w takiej, która ma dostęp do wszystkich refundowanych, najnowszych terapii. Co z tego, że nowotwór wykryjemy wcześniej, jeśli placówka nie ma podpisanej umowy na programy lekowe i zamiast terapii celowanej chory otrzyma chemioterapię? W Polsce wiele nowoczesnych terapii jest już znanych, między innymi dzięki RDTL, wiele jest również refundowanych, ale nawet jeśli są dostępne, nie są w wystarczającym stopniu wykorzystywane. Zastanawiam się, czy dobrym rozwiązaniem nie byłoby finansowanie diagnostyki molekularnej z Funduszu Medycznego – zaproponowała.

– Obecnie w Polsce we wczesnym raku piersi pacjentki są poddawane chemioterapii i mu-



Fot. Patryk Rydzik



Fot. Patryk Rydzik



Fot. Patryk Rydzik

”

dr Małgorzata Stawicka-Niełacna: Priorytetem jest „Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe”. Liczymy na uwzględnienie uwag specjalistów i kompleksowe podejście do przedłużenia i modyfikacji tego projektu

szą czekać na nowoczesne leczenie. Czekanie, aż choroba będzie postępować, nie jest tym, o czym marzymy. Jako organizacja pacjentów chcemy, żeby rak piersi był od początku właściwie leczony i diagnozowany. Tymczasem nie każda kobieta wie, że powinna wykonać badania na obecność mutacji. Nie wszystkie pomimo wskazań są kierowane na taką diagnostykę. Liczymy też na utworzenie większej liczby ośrodków referencyjnych typu breast cancer unit, które specjalizują się w leczeniu raka piersi i zapewniają chorym bardzo dobrą opiekę koordynowaną – mówiła Krystyna Wechmann z Federacji Stowarzyszeń Amazonki, prezes Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych.

Terapie agnostyczne – jeden lek dla pacjentów z różnymi nowotworami

Przyszłością onkologii jest indywidualizacja leczenia. Dzięki badaniom molekularnym pojawiają się terapie agnostyczne, w których jeden lek skierowany jest przeciw konkretnemu celom molekularnym, a nie konkretnemu typowi nowotworu.

– Dla biologa molekularnego ważne jest to, co się w komórce dzieje, a nie to, czy znajduje się ona w piersi, jajniku, trzustce czy prostaty – wyjaśniła dr Małgorzata Stawicka-Niełacna z Katedry Genetyki Klinicznej i Patomorfologii Uniwersytetu Zielonogórskiego, Collegium Medicum.

– W ostatnich latach nastąpiło przyspieszenie rozwoju technologii w biologii molekularnej, które wyprzedza możliwości zastosowania diagnostyki molekularnej 1:1 w praktyce klinicznej. Mamy testy ukierunkowane na wykrywanie pojedynczych

”

Anna Kupiecka: W Polsce wiele nowoczesnych terapii jest już znanych, wiele jest również refundowanych, ale nie są w wystarczającym stopniu wykorzystywane. Zastanawiam się, czy dobrym rozwiązaniem nie byłoby finansowanie diagnostyki molekularnej z Funduszu Medycznego

mutacji, możliwość sekwencjonowania wybranych genów i całych paneli genowych, a także coraz bardziej zaawansowane technologie, takie jak NGS stosowany w diagnostyce całych egzomów, genomów, zjawisk epigenetycznych, aż po próby określania, czy działają kluczowe mechanizmy dla komórek nowotworowych czy też nie. Oczywiście dzięki tym technologiom nasza wiedza na temat procesów molekularnych toczących się w komórkach nowotworowych stale się rozwija. Historycznie diagnostyka genetyczna rozpoczęła się od poszukiwania grup ryzyka, czyli szukania nowotworów o dziedzicznym uwarunkowaniu. W tej chwili im więcej mamy terapii ukierunkowanych molekularnie, tym częściej diagnostyka rozpoczyna się od osoby chorej onkologicznie. Nie znaczy to jednak, że stwierdzenie dziedzicznego charakteru nowotworów przestało być istotne. Z punktu widzenia pacjenta najważniejsze jest jednak, żeby diagnostyka była na czas, odbywała już w momencie rozpoznania i była efektywna. Nie możemy dopuścić do sytuacji, w której w danym ośrodku nikt nie zdefiniuje, czy mamy do czynienia z mutacją dziedziczną, i nikt nie zainteresuje się, czy rodzina pacjenta będzie przebadana. Jeśli zbadamy 10 zdrowych osób z rodziny chorej, u której wykryto mutację, i dla przykładu wykryjemy kolejnych 5 nosicieli, którzy wejdą w program opieki, to oni mają duże szanse, że choroba zostanie wykryta wcześniej albo nawet nie zachorują, jeśli podejmą odpowiednie działania profilaktyczne. Diagnostyka genetyczna będzie nie tylko efektywna, lecz także ekonomicznie uzasadniona. Oznacza to, że strategie

”

Krystyna Wechmann: Liczymy na utworzenie większej liczby ośrodków referencyjnych typu breast cancer unit, które specjalizują się w leczeniu raka piersi i zapewniają chorym bardzo dobrą opiekę koordynowaną

diagnostyczne i identyfikacje grup ryzyka muszą być coraz bardziej ze sobą powiązane, spójne i klarowne. Do tego są jednak potrzebni ludzie, których brakuje. Obecnie dużym problemem jest czas oczekiwania na wyniki badań genetycznych. Pacjent, wobec którego podejmowane są decyzje terapeutyczne, nie może czekać na nie tygodniami czy miesiącami. Jeśli nie będzie koordynatorów, którzy będą łączyli laboratorium molekularne ze środowiskiem klinicznym i z pacjentami oraz ich rodzinami, to niestety efektywność diagnostyki będzie niska. Nadal też nie mamy w Polsce konsultantów genetycznych czy koordynatorów diagnostyki genetycznej w onkologii – ubolewała dr Małgorzata Stawicka-Niełacna. – Przed nami ogrom pracy do wykonania. Przede wszystkim potrzebujemy logistyki. Chcielibyśmy też, żeby wynik badań genetycznych chorego znalazł się na jego indywidualnym koncie pacjenta, do którego mielibyśmy możliwość wglądu. Priorytetem jednak jest zadbanie o „Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe”, który z końcem sierpnia przechodzi z finansowania Ministerstwa Zdrowia do NFZ. Liczymy na uwzględnienie uwag specjalistów oraz kompleksowe podejście do przedłużenia i modyfikacji tego projektu – zakończyła ekspertka.

Rak trzustki – nowotwór niepomyślnie rokujący

Doktor Leszek Kraj z Kliniki Onkologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

przekonywał, że choć rak trzustki jest nowotworem niepomyślnie rokującym, warto szukać pacjentów, którym można by zaproponować indywidualizowane leczenie.

– Największą taką grupą są pacjenci obciążeni mutacjami germinalnymi BRCA1 i BRCA2, co oznacza, że w każdej ich komórce od urodzenia jest mutacja w genach naprawy DNA. Ma je ok. 10 proc. pacjentów z rakiem trzustki i są to te same mutacje co w raku prostaty, jajnika czy piersi. W ostatnich latach zostały zarejestrowane nowe leki celowane dla tych pacjentów – inhibitory PARP. Działają one jednak tylko u tych chorych, u których zastosowano chemioterapię trwającą przynajmniej 16 tygodni i którzy odpowiedzieli na nią co najmniej stabilizacją choroby. Dopiero u takich bardzo wyselekcjonowanych pacjentów można zastosować odpowiednie leczenie. Wynika to z faktu, że inhibitory PARP zaburzają naprawę DNA, ale najpierw coś musi to DNA uszkodzić, np. pochodne platyny czy irynotekan. To powoduje, że mamy troszkę więcej czasu na oznaczenie mutacji, choć tak naprawdę nie potrzebujemy tego wyniku w momencie rozpoczynania leczenia, ponieważ on nie zmieni postępowania. Pacjent i tak powinien dostać chemioterapię z pochodną platyny. W związku z tym mamy nawet kilka miesięcy, aby wyselekcjonować chorych. Chociaż jeśli popatrzymy na wytyczne międzynarodowych towarzystw, np. amerykańskie, to zgodnie z nimi mutacje germinalne należy oznaczyć u każdego pacjenta, bez względu na to, czy mamy do czynienia z chorobą zaawansowaną czy potencjalnie resekcyjną. W przypadku gdy jest to choroba rozsiana, trzeba też oznaczyć mutacje somatyczne. Czy my w Polsce możemy to robić? Teoretycznie tak, ale praktycznie jest to trudne ze względów organizacyjnych. Inhibitory PARP nie są też dostępne w żadnym programie lekowym. Często dowiadujemy się, że mamy do czynienia z rodziną, która jest obciążona mutacją germinalną, i mamy pacjenta nie z rakiem jelita czy piersi, ale z rakiem trzustki. W takich przypadkach u mężczyzny nierzadko występuje rak prostaty. Tu znowu widzimy duże ryzyko tych mutacji. W takiej sytuacji oznaczam BRCA i wplatam gdzieś tę wiedzę w postępowanie. Na koniec jednak i tak liczy się to, czy mamy możliwość zaproponowania pacjentowi takiego leczenia. Dziś jest ono dostępne tylko w ramach badań klinicznych lub procedury RDTL. Na liście TOP 10 ONKO nie znalazł się olaparib jako lek priorytetowy. Ktoś powie, że mediana przeżycia wynosząca 20 miesięcy, jeśli zastosujemy leczenie podtrzymujące olaparibem w przypadku rozsianego raka prostaty, to porażka. Tylko że to, co jest porażką w raku prostaty, w przypadku raka trzustki będzie sukcesem. I tak mutacje BRCA, które są czynnikami złego rokowania w raku prostaty, w raku trzustki są czynnikiem pozytywnym. Tu 2 czy 4 miesiące smakują zupełnie inaczej niż w innych nowotworach i dlatego te wąskie podgrupy pacjentów warto wylapywać – wyjaśnił specjalista. ■