

Dawid Prószyński

Klinika Onkologii i Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Nowości w onkologicznych programach terapeutycznych w Polsce — co powinien wiedzieć gastroenterolog?

News in the oncological therapeutic programs in Poland: what should be known to gastroenterologists?

STRESZCZENIE

Onkologiczna terapia celowana coraz częściej stanowi podstawę leczenia większości nowotworów. Wysoki koszt często ogranicza jej dostępność. W Polsce współczesne terapie są dostępne w ramach programów lekowych. W związku z dynamicznym rozwojem onkologii

klinicznej ich ilość rośnie, choć wciąż jest niewielka. Artykuł przedstawia nowości w programach lekowych z ostatnich dwóch lat.

Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 4, 148–150

Słowa kluczowe: terapia spersonalizowana, nowotwory, przewód pokarmowy

ABSTRACT

Targeted therapy is more often the basic treatment of majority of neoplasms. High cost limits the availability. Modern therapies in Poland are accessible within therapeutic programs. Due to dynamic progress in medical

oncology its number is increasing, however still remains poor. The article presents news in oncological therapeutic programs in the last two years.

Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 4, 148–150

Key words: personalized therapy, neoplasms, digestive tract

WSTĘP

W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe [1]. Według szacunków co czwarty Polak zachoruje, a co piąty umrze z tego powodu. Mimo relatywnie niższej zachorowalności w Polsce na tle innych krajów Europy, wskaźnik umieralności jest wciąż jednym z wyższych, z powodu wielu czynników, wśród których problem dostępności terapii jest jednym z bardziej istotnych.

Coraz częściej mówi się o spersonalizowanej terapii nowotworów złośliwych. Nie u wszystkich pacjentów z tą samą jednostką chorobową, stosuje się to samo leczenie. Wynika to z ogromnej różnorodności nowotwo-

rów, na przykład na poziomie molekularnym. Współczesna medycyna stara się dopasować lek do pacjenta, by zwiększyć jego skuteczność i w jak największym stopniu ograniczyć działania niepożądane.

W Polsce terapie celowane są dostępne w ramach programów lekowych. To forma finansowania nowoczesnych, drogich terapii, przeznaczonych dla wąskich, wyselekcjonowanych grup chorych, po spełnieniu wielu kryteriów włączenia. Dotyczą one głównie przeciwciał monoklonalnych oraz inhibitorów kinaz tyrozynowych, a więc leków działających na konkretne punkty szlaków przekazywania sygnałowego. W 2016 roku w Polsce dostępnymi było pięć programów lekowych w leczeniu zaawansowanych no-

Adres do korespondencji:

Dawid Prószyński
Klinika Onkologii i Radioterapii
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
e-mail: dproszyński@gmail.com

wotworów przewodu pokarmowego [2]. To znacznie mniejsza dostępność innowacyjnych terapii niż w wielu innych krajach Unii Europejskiej [3, 4]. W ciągu ostatnich dwóch lat ich liczba w Polsce wzrosła dwukrotnie.

Jeszcze niedawno w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego terapie celowane były dostępne dopiero w II i III linii leczenia. W 2017 roku Polska zbliżyła się do europejskich standardów, wprowadzając leczenie anty-EGFR (panitumumab i cetuksimab) i anty-VEGF (bewacizumab) w I linii leczenia. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami ESMO dobór do konkretnego rodzaju leczenia powinien się odbywać na podstawie analizy molekularnej trzech genów: *KRAS*, *NRAS* oraz *BRAF* [5]. Pacjenci bez mutacji powinni być poddani terapii jednym z trzech przeciwciał monoklonalnych: panitumumabem, cetuksimabem lub bewacizumabem, w połączeniu z chemioterapią standardową. Ci natomiast, którzy mają mutację w przynajmniej jednym z tych genów, nie odpowiadają na leczenie anty-EGFR i powinni być leczeni schematem opartym na bewacizumabie. Obecnie w Polsce takie leczenie jest możliwe, z tą różnicą, że bewacizumab jest dostępny tylko dla pacjentów z mutacją, co oznacza, że nie można go podać chorym bez wyżej wymienionych mutacji. Stanowi to odstępstwo od zaleceń ESMO. Terapia celowana jest przeznaczona dla chorych z chorobą zaawansowaną, w dobrym stanie sprawności ogólnej. Dotychczasowe leczenie anty-EGFR w III linii jest również skuteczne, a obecnie bardziej dostępne, z uwagi na liberalizację niektórych kryteriów włączenia do programu.

Nowością jest również aflibercept, stosowany w II linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. To białko fuzyjne, które hamuje wzrost naczyń krwionośnych.

W Polsce stosowane po niepowodzeniu I linii leczenia z udziałem chemioterapii FOLFOX, u pacjentów z usuniętym guzem pierwotnym.

Rak trzustki jest nowotworem o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Przez wiele lat trzon leczenia stanowiła gemcytabina. Od 2011 roku w terapii zaawansowanego gruczolaka trzustki zaleca się stosowanie chemioterapii FOLFIRINOX. Jest to leczenie o lepszej skuteczności od gemcytabiny, ale jednocześnie znacznie bardziej toksyczne, wobec czego zarezerwowane dla bardzo ograniczonej grupy chorych. Obecnie alternatywą leczenia jest nab-paklitaksel — nanocząsteczkowy kompleks albuminy i paklitakselu, co usprawnia jego transport przez błony komórkowe. Podawany jest w Polsce razem z gemcytabiną u chorych, u których nie ma możliwości podania chemioterapii FOLFIRINOX, z uwagi na ograniczony stan sprawności.

Na rejestrację czeka wiele nowych leków w terapii nowotworów przewodu pokarmowego, między innymi alternatyw dla sorafenibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*), który jest wyłączną jak dotąd, zarejestrowaną i refundowaną opcją leczenia tego nowotworu w Polsce. Jedną z potencjalnych nowości w leczeniu HCC stanowi immunoterapia, która aktywuje naturalne rezerwy układu odpornościowego do zwalczania komórek nowotworowych. Dane wskazują, że jest to obiecująca forma terapii, która prawdopodobnie zrewolucjonizuje leczenie nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego i nie tylko.

Mimo wzrostu dostępności leków celowanych, jest ona wciąż zbyt mała w porównaniu z pozostałymi krajami zachodnimi. Nie wszystkie terapie są zarejestrowane. Wśród zarejestrowanych, nie wszystkie są refundowane. Programy lekowe mają bardzo

Tabela 1 . Leki ukierunkowane molekularnie stosowane w leczeniu głównych nowotworów przewodu pokarmowego

Nowotwór Linia leczenia	Rak jelita grubego	Rak żołądka	Rak wątrobowo- komórkowy	Rak trzustki
I linia	Panitumumab Cetuksimab Bewacizumab	Trastuzumab	Sorafenib	Nab-paklitaksel
II linia	Bewacizumab Aflibercept			
III linia	Panitumumab Cetuksimab			

Tabela 2. Porównanie dostępnych terapii celowanych w Polsce i Unii Europejskiej. Mutacja w tej tabeli oznacza mutacje w genach *KRAS*, *NRAS* i *BRAF*

UE

Linia leczenia	Bez mutacji	Z mutacją
I	Panitumumab Cetuksimab Bevacizumab	Bevacizumab
II	Panitumumab Cetuksimab Bevacizumab Aflibercept	Aflibercept
III	Panitumumab Cetuksimab Regorafenib	Regorafenib
IV	Regorafenib	

Polska

Linia leczenia	Bez mutacji	Z mutacją
I	Panitumumab Cetuksimab	Bevacizumab
II	Bevacizumab Aflibercept	Aflibercept
III	Panitumumab Cetuksimab	

wąskie kryteria włączenia, co zdecydowanie ogranicza populację chorych. Mimo postępu naukowego są one zbyt rzadko modyfikowane. Proces decyzji refundacyjnych jest długi, a wycena leków często nieadekwatna. Potrzeba kolejnych programów lekowych, by wprowadzać nowe formy leczenia oraz poszerzać zakres zastosowań dotychczasowych terapii, aby pacjenci mieli szansę być leczeni na poziomie światowym.

Pismienictwo:

1. O nowotworach – baza wiedzy. Krajowy Rejestr Nowotworów; <http://onkologia.org.pl/k/o-nowotworach/> (16.12.2016).
2. Kiełczewski T, Dylewska M, Kurek B, et al. Dostęp pacjentów onkologicznych do terapii lekowych w Polsce

na tle aktualnej wiedzy medycznej. Raport Fundacji Onkologicznej Alivia. 2017.

3. Cherny N, Sullivan R, Torode J, et al. ESMO European Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe. *Ann Oncol.* 2016; 27(8): 1423–1443, doi: 10.1093/annonc/mdw213, indexed in Pubmed: 27457309.
4. Goldstein DA, Clark J, Tu Y, et al. A global comparison of the cost of patented cancer drugs in relation to global differences in wealth. *Oncotarget.* 2017; 8(42): 71548–71555, doi: 10.18632/oncotarget.17742, indexed in Pubmed: 29069727.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 Suppl 3: iii1–iii9, doi: 10.1093/annonc/mdu260, indexed in Pubmed: 25190710.