

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijai  
El. paštas: [ministerija@sam.lt](mailto:ministerija@sam.lt), [agne.mazurkeviciute@sam.lt](mailto:agne.mazurkeviciute@sam.lt)

2024 m. sausio 9 d.

*Originalas registruotu paštu siunčiamas nebus*

## **DĖL KRŪTIES PIKTYBINIO NAVIKO AMBULATORINIO GYDYMO KOMPENSUOJAMAISIAIS VAISTAIS TVARKOS APRAŠO PAKEITIMO**

2023 m. gruodžio 21 d. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija (toliau – **SAM**) užregistravo ir pateikė derinimui Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2011 m. liepos 22 d. įsakymo Nr. V-713 „Dėl krūties piktybinio naviko ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – **Tvarkos aprašas**) pakeitimo projektą Nr. 23-18756 (toliau – **Projektas**).

Projektu siekiama pakeisti Tvarkos aprašo 13<sup>1</sup> ir 13<sup>2</sup> punktus, kuriais reglamentuojama kokie tyrimai gali būti atliekami ankstyvųjų (I ir II) stadijų krūties vėžiu sergantiems pacientams. Konkrečiai, šiuo metu Tvarkos apraše nurodoma, kad vienintelis galimas skirti tyrimas yra Prosigna™ genetinis krūties vėžio molekulinį žymenų tyrimas. Projektu siekiama keisti Prosigna™ tyrimo pavadinimą į bendresnį – „genetinis krūties vėžio molekulinį žymenų tyrimas“, nenurodant konkretaus tyrimo komercinio pavadinimo. Kaip nurodoma Projekto aiškinamajame rašte, šis pakeitimas grindžiamas tuo, kad Prosigna™ genetinis krūties vėžio molekulinį žymenų tyrimas yra tik vienas iš keleto genetinių krūties vėžio molekulinį žymenų tyrimų. Pakeitimu siekiama pagerinti tyrimų pacientams prieinamumą ir sudaryti galimybę atlikti įvairius genetinius krūties vėžio molekulinį žymenų tyrimus.

Šį raštą teikiančios suinteresuotos asociacijos atstovauja gydytojus onkologus ir onkologinius pacientus, kurie su krūties vėžio diagnostikos ir gydymo problemomis susiduria kiekvieną dieną. Teigiamai vertiname SAM inicijuotus Projekto pakeitimus ir sieki sudaryti galimybes ankstyvųjų (I ir II) stadijų krūties vėžiu sergantiems pacientams atlikti įvairesnius jiems reikalingus tyrimus. Tačiau, atsižvelgiant į tai kaip vystosi medicinos mokslas šioje srityje ir į atsirandančius vis inovatyvesnius, efektyvesnius ir pacientui naudingesnius tyrimus, siūlome Projekto korekcijas. Konkrečiai, Tvarkos aprašo 13<sup>1</sup> ir 13<sup>2</sup> punktuose nurodyti, kad gydytojų konsiliumo sprendimu esant Tvarkos apraše išvardytoms sąlygoms, galėtų būti skiriamas ne genetinis krūties vėžio molekulinį žymenų tyrimas, o genetinis / genomis krūties vėžio molekulinį žymenų prognostinis ir / arba nuspėjamasis tyrimas.

Atkreipiame dėmesį, kad Tvarkos apraše keičiant Prosigna™ pavadinimą į bendresnį tyrimo apibrėžimą turi būti sudaroma reali galimybė pasiekti norimą tikslą, t.y. ne susiaurinti tyrimų ratą iki to paties vieno tyrimo, o atvirkščiai – praplėsti galimybes pacientams skirti įvairiapusiškus ir inovatyvius tyrimus.

**Pirma, krūties vėžio molekulinį žymenų tyrimai gali atlikti dvi funkcijas – prognostinę ir predikcinę (nuspėjamąją).**

Jau daugiau nei dešimt metų pasaulyje yra taikomi įvairesni ir inovatyvesni diagnostiniai tyrimai nei vien Prosigna™. Pavyzdžiui, krūties vėžio atsinaujinimo rizikai ir galimai chemoterapijos naudai vertinti gali būti naudojami naviko genų raiškos tyrimai „Oncotype DX“, „MammaPrint“, „EndoPredict“ ir kiti. Vis dėlto, jie nėra vienodi ir gali būti skiriami pacientams individualiai. Pavyzdžiui, Prosigna™ yra krūties vėžio prognostinių genų žymenų tyrimas, skiriamas tam, kad būtų įvertinta paciento rizika vėlesniems būklės pasikartojimams. Skirtingai nuo Prosigna™, minėtas „Oncotype DX“ yra ne tik prognostinis, bet ir predikcinis (nuspėjamasis) tyrimas, kadangi juo galima ištirti ne tik galimą ligos pasikartojimo tikimybę, bet ir būsimą chemoterapijos naudą. O tai ypatingai svarbu skiriant gydymą pacientams.

Atlikus mokslinę analizę lyginant Prosigna™ ir „Oncotype DX“ tyrimus, galima teigti, kad:

- Prosigna™ neparodo chemoterapijos naudos. Randomizuotos prospektinės studijos TAILORx ir RxPonder pagrindžia „Oncotype DX“ vertę sprendžiant apie chemoterapijos naudą pacientėms, sergančioms krūties vėžiu;

- 80 proc. N0 ir N1 po menopauzės nustatytas ligos atkryčio dažnis siekia RS (0-25), todėl chemoterapija nereikalinga. Vis dėlto, atlikus Prosigna™ tyrimą 2/3 pacienčių priskiriamos prie vidutinės ir didelės rizikos, todėl joms skiriama chemoterapija.

Kadangi iki šiol Tvarkos apraše buvo numatyta galimybė pacientams skirti tik Prosigna™ tyrimą, gydytojai onkologai negalėjo įvertinti chemoterapijos naudos pacientams ir pagal tai paskirti tolimesnį individualiam pacientui pritaikytą gydymą. Keičiant Tvarkos aprašą, prašome SAM įvertinti tyrimų prognostinę ir predikcinę vertę pacientams ir nurodyti, kad gydytojų konsiliumų sprendimu, atsižvelgus į konkretaus paciento būklę, galėtų būti skiriamas prognostinis tyrimas arba prognostinis ir predikcinis (nuspėjamas) tyrimas. Tokiu atveju, gydytojai onkologai galėtų pasirinkti koks tyrimas konkrečiu atveju yra reikalingas ir turėtų būti skiriamas pacientui.

### **Antra, krūties vėžio molekulinį žymenų tyrimai moksliniu atžvilgiu yra genominiai.**

Krūties vėžio molekulinį žymenų tyrimų atlikimo metu vertinamos genų raiškos. Tarpautinėje mokslinėje literatūroje šie testai dažniausiai apibrėžiami kaip genominiai („genomic tests“), o ne genetiniai. Tiek Prosigna™ informacinėje literatūroje<sup>1</sup>, tiek apibrėžiant kitus anksčiau minėtus tyrimus nurodoma, kad jie yra genominiai testai.

Genominio tyrimo metu analizuojamas vėžio naviko mėginys, siekiant įvertinti tam tikrų genų aktyvumą. Šių genų aktyvumo lygis veikia vėžio elgesį, įskaitant tai, kaip tikėtina, jis augs ir plis. Genominiai tyrimai padeda priimti sprendimus dėl to, ar po operacijos naudinga taikyti papildomą gydymą ir kokį. Genetiniai tyrimai atliekami iš kraujo, seilių ar kitų audinių mėginio ir skirti nustatyti, ar pacientas turi neįprastą pokytį (mutaciją) gene, kuris siejamas su didesne krūties vėžio rizika.<sup>2</sup>

Atsižvelgiant į tai, kad net ir šiuo metu Tvarkos apraše nurodytas Prosigna™ tyrimas mokslinėje literatūroje yra priskiriamas taip pat ir genominiams tyrimams, siūlome išvengti galimų neaiškumų ir Projekte nurodyti, kad gydytojų konsiliumo sprendimu gali būti skiriami ne genetiniai, o genominiai / genominiai krūties vėžio tyrimai.

### **Trečia, Europos ir pasaulio kontekste Lietuva yra atsiliekanti ankstyvosios stadijos krūties vėžio tyrimuose, todėl platesnis genolinių / genominių tyrimų pasirinkimas pagerintų pacientų gydymo efektyvumą.**

2018 m. vasario 15 d. paskelbtame tyrime „Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial“<sup>3</sup> buvo analizuojami pagrindiniai ankstyvojo krūties vėžio tyrimai (tarp jų ir Prosigna™ bei „Oncotype DX“). Vertinant galimus tyrimus, mokslininkai nurodo, kad jie visi įvertina ligos pasikartojimo riziką, tačiau tik „Oncotype DX“ tyrimas gali padėti prognozuoti chemoterapijos naudą pacientėms diagnozuotoms Tvarkos apraše nurodyto tipo krūties vėžiu.

„Oncotype DX“ tyrimas yra daugiagenis tyrimas, kuriuo kiekybiškai įvertinama 21 geno raiška (16 su vėžiu susijusių genų ir penkių etaloninių genų), naudojant atvirkštinės transkriptazinės polimerazinės grandinės reakciją (RT-PCR). 16 su vėžiu susijusių genų yra siejami su estrogenų ir HER2 raiška, ligos plitimu, ir invazija. 16 onkogenų ir penkių etaloninių genų raiška, matuojama „Oncotype DX“ tyrimu, yra naudojama siekiant apskaičiuoti atkryčio balą („Recurrence Score“) nuo 0 iki 100, pagal kurį galima nuspėti prognozę ir chemoterapijos naudą pacientėms, sergančioms HR+, HER2-ankstyvos stadijos krūties vėžiu<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Pavyzdžiui: <https://www.prosigna.com/why-prosigna/>

<sup>2</sup> Šaltiniai: <https://www.breastcancer.org/research-news/study-compares-4-genomic-tests>; <https://www.breastcancer.org/screening-testing/prosigna-assay>

<sup>3</sup> Šaltinis: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2672388>

<sup>4</sup> Šaltiniai: Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(1):55-65; Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(27):2817-26; Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(23):3726-34.

2023 m. spalį vykusio ESMO (European Society for Medical Oncology) kongreso metu „Oncotype DX“ tyrimas buvo pristatytas kaip vienas iš inovatyviausių tyrimų ankstyvuoju krūties vėžiu sergantiems pacientams. Onkologijos srities mokslininkai pažymi, kad „*Oncotype DX yra vienas iš genominių tyrimų, galinčių pateikti aukščiausios kokybės įrodymus ir aiškią rekomendaciją sprendimams dėl adjuvantinės terapijos taikymo ankstyvosiose krūties vėžio pacientams <...>*“<sup>5</sup>

Siekiant optimizuoti gydymo naudos ir rizikos santykį, svarbu taikyti personalizuotos medicinos strategiją, t. y. galimybę pasirinkti tinkamiausią individualų gydymą pacientui. Klinikinėje praktikoje tradiciniai klinikopatologiniai kriterijai gali numatyti ligos prognozę. Vis dėlto, vien tik remiantis klinikopatologiniais kriterijais negalima sistemingai ir tiksliai nustatyti, kuriems pacientams chemoterapija bus naudinga, o kuriems ne. Todėl gydytojams onkologams labai svarbu pasitelkti patikimą priemonę, kuri padėtų apspręsti, kuriems pacientams chemoterapija bus naudinga, kuriems ji išgelbės gyvybę ir taip pat kuriems chemoterapija neduos naudos ir pasireikš pašalinis poveikis. Kaip vieną iš realiausių ir reikalingiausių priemonių šiam tikslui matome „Oncotype DX“ tyrimą. Tai vienintelis krūties vėžio tyrimas, galintis prognozuoti chemoterapijos naudą pacientėms, sergančioms HR+, HER2-, neigiamų limfmazgių (N0) ir 1–3 teigiamų limfmazgių (N1) ankstyvos stadijos krūties vėžiu. „Oncotype DX“ tyrimas gali padėti nustatyti, kurioms pacientėms adjuvantinė ir endokrininė terapija bus naudinga, tokiu būdu išvengiant klinikinės, socialinės ir ekonominės naštos, susijusios su nepakankamu ir pertekliniu gydymu.

## Pasiūlymas

Atsižvelgiant į išvardintus argumentus, tikimės, kad Tvarkos aprašo pakeitimas bus ne tik formalus, o realus pokytis, kuris galėtų atverti kelią inovatyvių ir pacientams taip reikalingų tyrimų taikymui Lietuvoje. Atitinkamai, prašome Projektu keičiamą 13<sup>1</sup> punktą išdėstyti taip (toliau esančius Tvarkos aprašo punktus pakeičiant atitinkamai):

*„13<sup>1</sup>. Ankstyvų (I ir II) stadijų krūties vėžiu sergantiems pacientams, kurių navikai pasižymi estrogenų ir (ar) progesteronų receptorių raiška, nepasižymi HER2 receptorių raiška, gydytojų konsiliumo sprendimu gali būti atliekamas ~~Prosigna<sup>TM</sup> genetinis krūties vėžio molekulinis žymenų tyrimas (toliau – Prosigna<sup>TM</sup> tyrimas)~~ **genetinis / genominis krūties vėžio molekulinis žymenų prognostinis ir / arba nuspėjamasis tyrimas (toliau – genetinis / genominis tyrimas).**“*

Tvarkos aprašo pakeitimai yra labai aktualūs šį raštą pasirašiusių asociacijų atstovams bei jų nariams. Esame pasiruošę sudalyvauti diskusijoje su SAM atstovais siekiant aptarti mūsų siūlymus. Todėl SAM nesutinkant su mūsų teikiamu pasiūlymu, maloniai prašome pakviesti mūsų atstovus į susitikimą / diskusiją siekiant aptarti mūsų poziciją.

Taip pat prašome įtraukti mūsų atstovus į tolimesnį Projekto derinimo procesą bei pakviesti į visus Projekto aptarimus, pastabų bei siūlymų svarstymus. Tikimės, kad tarpusavio bendradarbiavimu rasime onkologiniams pacientams naudingiausių sprendimus.

Pagarbiai



**Pagalbos onkologiniams ligoniams asociacija**  
Neringa Čiakienė, POLA direktorė

[pasirašoma el. parašu]

**Lietuvos krūties vėžio asociacija**  
dr. Agnė Čižauskaitė, Asociacijos pirmininkė

<sup>5</sup> Informacijos šaltinis: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/association-of-tumor-infiltrating-lymphocytes-tils-with-recurrence-score-rs-in-patients-with-hormone-receptor-positive-hr-her2-negative-her>