

HEMATOLOGIA

Letermowir

Rozmawiała Ewa Biernacka

– brakujące ogniwo w procedurze allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

O zapobieganiu reaktywacji zakażenia cytomegalowirusem (CMV) i cytomegalii u pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych rozmawiamy z dr. n. med. Kazimierzem Hałaburdą, kierownikiem Kliniki Transplantacji Komórek Krwiotwórczych w Instytucie Hematologii i Transplantologii w Warszawie.

| Jakich chorych z nowotworami krwi dotyczy procedura allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych? Jak duża jest ta grupa w Polsce? Czy ten zabieg ratuje życie?

Statystycznie największą grupą pacjentów wymagających transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allo-HSCT) są chorzy z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, drugą chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną, a kolejną chorzy na inne nowotwory krwi. Według danych z 2019 r. w Polsce tych przeszczepień wykonano ok. 700. Pod względem liczby transplantacji w stosunku do liczebności populacji nie daje nam to wysokiego miejsca w Europie: u nas ok. 180 na 10 mln mieszkańców, gdy w innych krajach europejskich ponad 300 na 10 mln. Allo-HSCT jest procedurą ratującą życie wykonywaną w określonych wskazaniach, zależnie od rodzaju i etapu choroby. W niektórych typach białaczek wykonuje się ją w pierwszej remisji choroby, w innych tylko gdy dochodzi do nawrotu. W każdym przypadku o jej powodzeniu



Fot. Archiwum

stanowi opanowanie choroby odpowiednim leczeniem przed transplantacją.

| Jak zakażenie CMV wpływa na rokowanie pacjentów poddawanych allotransplantacji?

Powikłania infekcyjne spowodowane przez różne patogeny, w tym wirusy, występują u większości chorych poddawanych allo-HSCT. Wśród zakażeń wirusowych najczęściej rozpoznajemy zakażenie wirusem cytomegalii z rodziny *Herpesviridae* (CMV). Występuje on częściej w populacji krajów rozwijających się niż wysoko rozwiniętych. Analogicznie do trendu obserwowanego w krajach Europy Zachodniej, w Polsce odsetek osób zakażonych CMV spada. Częstość niedającej objawów obecności DNA wirusa w komórkach gospodarza bez produkcji zakaźnych cząstek wirusowych (latencji) wynosi 60–70 proc. Dla osoby zdrowej, niepoddawanej procedurze allo-HSCT i towarzyszącemu jej

leczeniu immunosupresyjnemu, CMV jest nieszkodliwy, a reaktywacja zakażenia albo jest skąpoobjawowa, albo przypomina banalną infekcję wirusową. Dopiero w związku z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych albo transplantacją narządu CMV staje się czynnikiem ryzyka powikłań okołotransplantacyjnych. Jeśli chory poddawany allo-HSCT jest nosicielem CMV, ryzyko uaktywnienia się wirusa wynosi powyżej 60 proc. Gdy nosicielem jest dawca komórek krwiotwórczych, jest niższe – ok. 15–20 proc. Potwierdzenie lub wykluczenie nosicielstwa CMV wymaga oznaczenia przeciwciał w badaniu serologicznym krwi dawcy i biorcy.

| Czy dotychczas można było zapewnić pacjentom po allo-HSCT profilaktykę zakażenia CMV, czy też możliwe było tylko leczenie tego powikłania?

U pacjentów najczęściej nie dochodzi do rozwoju choroby cytomegalowirusowej, ale

”

Letermowir powinien być stosowany w profilaktyce u wszystkich pacjentów poddawanych allo-HSCT, jeśli są nosicielami CMV, ponieważ jest skuteczny i bezpieczny

właśnie do replikacji wirusa, która jednak może doprowadzić (nawet bez objawów narządowych – zapalenia płuc czy zapalenia jelita) do gorszego funkcjonowania przeszczepionego szpiku kostnego. Dotychczasowe zalecenia w zakresie profilaktyki (leczenia wyprzedzającego) większości częstych zakażeń w transplantologii, w tym CMV, dopuszczały stosowanie dostępnych leków. Trudno jednak stosować w profilaktyce leki hamujące wirusową polimerazę DNA ze względu na ich liczne i istotne działania niepożądane. Gancyklowir bądź walgancyklowir cechują się mielotoksycznością, a w konsekwencji opóźnionym wszczepieniem przeszczepionych komórek krwiotwórczych albo wręcz brakiem ich wszczepienia [niepowodzeniem przeszczepienia – przyp. red.]. Z kolei foskarnet i cidofowir są nefrotoksyczne. Dotychczas standardowe postępowanie, dostępne niemal bez ograniczeń, polegało wyłącznie na stosowaniu leczenia wyprzedzającego – nie w ramach profilaktyki, tylko w razie reaktywacji wirusa – za pomocą jednego z leków wymienionych przed chwilą. W związku z tym, że chorzy po allo-HSCT często wymagają podawania różnych leków o podobnym profilu toksyczności albo metabolizowanych w ten sam sposób, może to prowadzić do zwiększenia działań niepożądanych.

| Co mówią aktualne rekomendacje o profilaktyce zakażeń CMV za pomocą nowej cząsteczki – letermowiru?

Letermowir jest pierwszym lekiem, który można bezpiecznie stosować w profilaktyce zakażeń CMV u nosicieli tego wirusa. Znajduje się w najnowszych zaleceniach europejskich – *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL 2017) jako lek stosowany w ramach profilaktyki zakażenia CMV u chorych poddawanych allo-HSCT. Ma najwyższą rekomendację (1A) w klasyfikacji międzynarodowej. Powinien być stosowany w profilaktyce u wszystkich

pacjentów poddawanych allo-HSCT, jeśli są nosicielami CMV, ponieważ jest skuteczny i bezpieczny. Można go podawać pacjentom tuż po allo-HSCT, kiedy występuje wiele różnych powikłań i w związku z tym chory otrzymuje wiele leków hepatotoksycznych, nefrotoksycznych czy mielotoksycznych. Jak już wspominałem, nie wchodzi z nimi w istotne interakcje, dzięki czemu nie nasila ich działań niepożądanych. W przypadku stosowania łącznie z cyklosporyną, podstawowym lekiem immunosupresyjnym po allo-HSCT, dawkowanie letermowiru odpowiednio się modyfikuje, stosując dawkę 240 mg, w celu zmniejszenia ryzyka toksyczności przy zachowaniu jego skuteczności. Zgodnie z badaniami rejestracyjnymi lek jest zalecany wyłącznie u osób dorosłych. Nie stanowi to przeciwwskazania do stosowania go poza wskazaniami rejestracyjnymi, w tym u dzieci, a jego skuteczność także w tej grupie potwierdzają opublikowane w piśmiennictwie doniesienia kliniczne. W badaniu rejestracyjnym odsetek replikacji u chorych w grupie przyjmującej letermowir był niewielki, natomiast z danych z rzeczywistej praktyki klinicznej wynika, że po zastosowaniu go w profilaktyce zakażenia CMV do replikacji wirusa dochodzi zaledwie u 15–20 proc. pacjentów. Ten nowy lek przeciwwirusowy, przedstawiciel nowej klasy związków chemicznych – chinazolinów, ma unikatowy mechanizm działania. Jego miejscem docelowym jest kompleks terminazy złożony z białek, produktów genów *UL51*, *UL56* i *UL89*. Jako inhibitor kompleksu terminazy DNA hamuje replikację CMV na etapie dojrzewania wirusowego DNA i upakowania go do kapsydu. Nie działa na inne wirusy z grupy *Herpes*, ponieważ nie mają one enzymu terminazy, który on posiada. Dzięki temu, że jest specyficzny dla CMV, nie działa toksycznie na ludzkie komórki, ponieważ w żadnych ich szlakach metabolicznych enzym ten nie istnieje. Letermowir wykazuje wysoką efektywność przeciwcytomegalowirusową, jest ok. 1000 razy aktywniejszy niż gancyklowir. W III fazie badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 570 seropozytywnych wobec CMV dorosłych biorców komórek krwiotwórczych, losowo przypisanych do grupy otrzymującej letermowir lub do grupy placebo, stwierdzono, że lek ten skutecznie zapobiegał reaktywacji CMV do 14. tygodnia po przeszczepieniu. Objawy zakażenia wirusem po 24 tygodniach od przeszczepienia wystąpiły u 37,5 proc.



W przypadku przeszczepów narządowych zakażenie CMV może doprowadzić do przewlekłego odrzucania narządu, a w przypadku przeszczepienia szpiku do jego niepowodzenia

pacjentów z grupy letermowiru vs 61 proc. z grupy placebo.

| Jak zakażenie CMV wpływa na rokowanie pacjentów poddawanych allo-HSCT?

Do grupy najpoważniejszych powikłań związanych z tą procedurą należy obciążona bardzo wysoką śmiertelnością (ponad 50 proc.) choroba cytomegalowirusowa, która powoduje uszkodzenia wielonarządowe. Najczęściej mamy jednak do czynienia jedynie z laboratoryjnie potwierdzoną replikacją CMV. Nie powoduje ona bezpośredniego uszkodzenia narządów, ale może przynieść istotne odległe skutki, chociażby w postaci większej częstości występowania ciężkiego powikłania – choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft-versus-host disease* – GVHD). W przypadku przeszczepów narządowych zakażenie CMV może doprowadzić do przewlekłego odrzucania narządu, a w przypadku przeszczepienia szpiku do jego niepowodzenia. W leczeniu zakażenia CMV dysponujemy wyłącznie toksycznymi lekami, np. mieloczy nefrotoksycznymi. W przypadku stwierdzenia zakażenia CMV i konieczności jego leczenia skojarzenie np. cyklosporyny i foskarnetu może doprowadzić nawet do trwałego upośledzenia czynności nerek.

| Czy u pacjentów po przeszczepieniu szpiku profilaktykę CMV można prowadzić za pomocą innego preparatu zarejestrowanego w tym wskazaniu i bezpiecznego?

Letermowir to jedyny do tej pory lek zarejestrowany z takim wskazaniem. Gancyklowir, walgancyklowir i foskarnet to trzy leki skuteczne wobec CMV, jakimi praktycznie dysponujemy w Polsce. Co ciekawe, żaden z nich nie ma wskazania rejestracyjnego do leczenia ani profilaktyki zakażenia CMV u chorych po allo-HSCT. Stosujemy je we wskazaniach pozarejestracyjnych, na podstawie zaleceń ekspertów i danych klinicznych dotyczących ich skuteczności.

| Czym różni się sytuacja pacjentów po przeszczepie szpiku od sytuacji pacjentów po przeszczepie organów w kontekście stosowania profilaktyki reaktywacji CMV?

W celu przeprowadzenia procedury transplantacji komórek krwiotwórczych szpiku stosujemy u pacjentów bardzo silną chemioterapię, ewentualnie chemioterapię z radioterapią, która niszczy ich własny szpik, a w to miejsce podajemy pewną liczbę komórek krwiotwórczych pobranych od dawcy. Muszą one znaleźć odpowiednio dobre warunki w szpiku kostnym – w miejscu, gdzie były wcześniej własne komórki krwiotwórcze pacjenta, by się tam osiedlić i zacząć namnażać. Jeżeli w leczeniu zakażenia CMV podajemy leki mielotoksyczne, to ten proces silnie zaburzamy i nie uzyskujemy dostatecznie dobrego wszczepienia komórek szpiku przeszczepionych od dawcy. W przeszczepach narządowych jest inaczej. Pacjent ma własny zdrowy szpik, dlatego po zastosowaniu leków mielo-

toksycznych o wiele rzadziej obserwujemy działania niepożądane.

| Czy ośrodki prowadzące przeszczepienia szpiku oczekują na finansowanie letermowiru?

Mogę się wypowiedzieć tylko we własnym imieniu: bardzo byśmy tego oczekiwali w naszym ośrodku. Skądinąd wiem jednak, że tak myślą koledzy we wszystkich hematologicznych ośrodkach transplantacyjnych w Polsce. Lek jest bardzo kosztowny i w obecnych warunkach nie mamy możliwości stosowania go u wszystkich potrzebujących pacjentów. Możemy go podawać tylko wybranym chorym, którzy dzięki wsparciu rodziny, przyjaciół i wielu nieznanym są w stanie sfinansować kupno leku – kupując go za pieniądze wpłacane w tym celu na konto szpitala przez fundacje. Procedury transplantacyjne są rozliczane tzw. ryczałtem – na określoną procedurę jest określona pula pieniędzy. Koszty transplantacji oraz letermowiru przekraczałyby możliwości finansowe szpitali. Ponadto wg zaleceń profilaktyka powinna być stosowana przez 100 dni po transplantacji. Obejmuje to w większości czas pozostawiania chorego w opiece ambulatoryjnej i w tym okresie także musi być zapewniony dostęp do leku.

| Czy finansowanie letermowiru byłoby istotne dla procesu leczenia pacjentów z nowotworami krwi?

Możliwość stosowania skutecznej profilaktyki jednego z najczęściej występujących zakażeń po allo-HSCT byłoby wielkim krokiem naprzód. Każde postępowanie zmniejszające ryzyko powikłań, szczególnie potencjalnie śmiertelnych, zwiększa szanse chorych po allo-HSCT na powrót do zdrowia i normalnego życia. Taki jest cel całej procedury. Obecnie niestety niewielu pacjentów może otrzymać w profilaktyce letermowir, o czym przed chwilą mówiłem.

| Czy wycena procedury allo-HSCT pozwala na uwzględnienie jej w kosztach profilaktyki za pomocą letermowiru?

Absolutnie nie pozwala. Ta wycena po dołączeniu do niej ceny letermowiru musiałaby być o wiele wyższa.

| Podczas panelu Wyzwania w przeszczepianiu szpiku. Profilaktyka zakażeń CMV, który odbył się w trakcie konferencji Priorytety w Ochronie Zdrowia 2021, prof. Lidia Gil i prof. Jan Styczyński uznali możliwość profilaktyki zakażeń CMV za pomocą letermowiru od pierwszego dnia po przeszczepieniu szpiku za przełom. Choć lek ten jest klasyfikowany jako wspomagający, to wpływa na poprawę całkowitego przeżycia.

W badaniu rejestracyjnym rzeczywiście odnotowano dłuższe przeżycie w grupie pacjentów otrzymujących profilaktykę letermowirem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (jak już była mowa: współczynniki zgonów w ciągu 24 tygodni



Procedury transplantacyjne są rozliczane tzw. ryczałtem – na określoną procedurę jest określona pula pieniędzy. Koszty transplantacji oraz letermowiru przekraczałyby możliwości finansowe szpitali

po przeszczepieniu wyniosły 10 proc. vs 16 proc.), jednak doniesienia z realnej praktyki (publikacje z 2020 r.) tego jednoznacznie nie potwierdzają. W badaniu rejestracyjnym profilaktyka letermowirem trwała tylko przez pewien czas, być może dłuższa obserwacja pozwoliłaby odnotować poprawę wskaźnika przeżycia całkowitego również w *real life*. A wynika to właśnie z faktu, że reaktywacja zakażenia CMV sprzyja występowaniu innych powikłań, np. zakażeń bakteryjnych czy prawdopodobnie także GVHD. Być może w badaniu klinicznym to działanie letermowiru w profilaktyce odpowiada za poprawę przeżycia. W tym badaniu był to jednak cel drugorzędowy, nie możemy więc powiedzieć z pewnością, że dzięki temu leкови zyskujemy poprawę przeżycia chorych.

Nie zaliczyłbym też letermowiru do leków wspomagających, w ogóle nie jestem zwolennikiem takiej klasyfikacji. W przypadku skuteczności w zapobieganiu reaktywacji CMV dotyczącej 60 proc. pacjentów poddawanych allo-HSCT trudno nazwać go lekiem wspomagającym. Powinien być stosowany standardowo u chorych mających do tego wskazania i być jednym ze stałych składowych procedury allo-HSCT.

| Tymczasem dostęp do niego jest tylko ratunkowy.

Szpitalom najczęściej nie mogą korzystać z ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) ze względu na wysoki koszt leczenia jednego chorego. Regulacje w kwestii RDTL od listopada 2020 r. się zmieniły – szpitale muszą oceniać w swoim budżecie możliwość zapewnienia pacjentowi danego leku i obecnie mogą wydać prawdopodobnie 3 proc. wartości kontraktu z NFZ na chemioterapię i programy lekowe. Ponadto dotychczas płatnik nie określił ściśle tej drogi finansowania leków w jednostkach ochrony zdrowia, czyli nadal nie wiadomo, o jakiej kwocie na RDTL w poszczególnych szpitalach mówimy.

| W czasie wspomnianego panelu prof. Jan Styczyński, argumentując potrzebę wprowadzenia letermowiru do standardowej profilaktyki w związku z allo-HSCT i jego refundacji, porównał działanie tego leku do żdźbła zdolnego przeważać skuteczność całej procedury przeszczepowej na dobrą stronę.

Absolutnie się z tym zgadzam. To żdźbło przeważa na dobrą stronę szalę zdrowia pacjentów po allo-HSCT w Czechach, na Słowacji, na Węgrzech, nie tylko w „bogactach starych krajach Unii Europejskiej”. ■