

PACJENCI Z CHOROZAMI RZADKIMI CZEKAJĄ NA INNOWACYJNE TERAPIE

Agata MISIUREWICZ-GABI



foto: istockphoto.com

Wielkim wyzwaniem dla polityki lekowej są choroby rzadkie.

NA SZCZĘŚCIE POJAWIAJĄ SIĘ PRZEŁOMOWE TERAPIE, NIESTETY NIE ZAWSZE U NAS DOSTĘPNE.

Na pytania, jakimi nowymi lekami można zastąpić krew, aby zaspokoić pilne potrzeby pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, jakie leki mogą być nadzieją dla pacjentów z mukowiscydozą czy obrzękami naczynioruchowymi, szukano odpowiedzi podczas panelu „Wyzwania w polityce lekowej w obszarze chorób rzadkich” na międzynarodowej konferencji „Priorities and challenges in Polish and European drug policy”.

W przypadku zespołów mielodysplastycznych, wrodzonego obrzęku naczynioruchowego i mukowiscydozy rokowania pacjentów nie są optymistyczne. Podobnie jak w innych chorobach rzadkich, których mamy bardzo wiele. Choć na większość

z nich nie znaleziono dotąd żadnego lekarstwa, w tych trzech jednostkach chorobowych sytuacja wygląda dużo lepiej. Na świecie pojawiły się bowiem przełomowe terapie, które mogą znacznie przedłużyć i odmienić życie pacjentów. Problem

w tym, że w Polsce ciągle nie ma ich na liście refundacyjnej.

ZESPOŁY mielodysplastyczne

W zespołach mielodysplastycznych dochodzi m.in. do nieprawidłowości w róż-

nicowaniu krwinek czerwonych, przez co część pacjentów wymaga transfuzji, jednak eksperci ostrzegają, że ok. 2030 r. krwi może zabraknąć. To nie jest optymistyczna wiadomość, ponieważ jest ona stale potrzebna w wielu chorobach przewlekłych związanych z niedokrwistością (2/3 przetoczeń) czy też w związku z różnymi urazami i operacjami (1/3 przetoczeń). Mimo ciągłych prac nad wyprodukowaniem sztucznej krwi na razie możemy liczyć jedynie na dawców. W Polsce stanowią oni zaledwie 1,5 proc. społeczeństwa.

Nawet jeśli mamy krew, to jak ostrzega prof. dr hab. n. med. Iwona Hus, kierownik Oddziału Chorób Układu Chłonnego Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, jej przetaczanie stosowane jako leczenie nie jest dla chorego obojętne. – Taka terapia wiąże się z nadmiernym gromadzeniem się żelaza w organizmie, czyli wtórną hemochromatozą, która może prowadzić do niszczenia narządów wewnętrznych, powikłań immunologicznych, autoimmunizacji i w konsekwencji do hospitalizacji pacjenta. Jednocześnie w Polsce nie mamy dostępu do skutecznego leczenia, które pomogłoby organizmowi pozbyć się nagromadzonego żelaza. Stąd poszukiwanie nowych, skutecznych leków. Takim innowacyjnym lekiem, który pozwala chorym uniezależnić się od transfuzji, jest luspatercept, który działa bardziej na mechanizm niż tylko na objawy. Leki, które stosowaliśmy wcześniej, stymulowały dojrzewanie krwinek czerwonych, natomiast luspatercept wpływa na czynniki, które hamują ich dojrzewanie – wyjaśniła ekspertka. – U chorych, którzy otrzymują transfuzje, obserwujemy duże różnice w stężeniu hemoglobiny – spadek przed przetoczeniem krwi i wzrost po nim. Tak dzieje się raz, dwa razy w miesiącu, w zależności od tego, jak częste są transfuzje. Oczywiście są sytuacje, w których nie jesteśmy w stanie inaczej pacjentowi pomóc niż szybkim podaniem koncentratu krwinek czerwonych, natomiast zastosowanie innego leczenia, jakim jest terapia celowana, pozwala utrzymać stężenie hemoglobiny na bardziej stabilnym poziomie. Dlatego nale-

PRIORITIES AND CHALLENGES IN POLISH AND EUROPEAN DRUG POLICY

► *ży dolożyć wszelkich starań, żeby terapie celowane, które mogą poprawić jakość życia, były dostępne i aby chory nie musiał otrzymywać przez lata transfuzji. Ważne jest zatem, aby luspatercept był objęty refundacją. Wprawdzie niektórzy chorzy otrzymują lek w ramach RDTL, ale wszyscy wiemy, że naszym pacjentom potrzebny jest znacznie szerszy dostęp do leczenia* – dodała. Zdaniem prof. dr hab. n. med. Magdaleny Łętowskiej z Zakładu Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, członka Krajowej Rady do spraw Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, kiedy są wskazania do przetaczania krwi, nie zastąpi się jej niczym innym, natomiast leczenie krwią nie jest podstawową terapią niedokrwistości, ale wręcz jej ostatnim ogniwem.

– *Z krwi pobieranej od dawców możemy otrzymać koncentrat krwinek czerwonych, który jest najczęściej przetaczany, świeżo*

gdy chorzy wymagają ich stosowania, żeby zapobiec hemosyderozie, a następnie hemochromatozie, które prowadzą do uszkodzenia wielu narządów – mówiła prof. Magdalena Łętowska. Katarzyna Lisowska ze Stowarzyszenia Chorych na Nowotwory Krwi i Ich Bliższych Hematoonkologiczni ma nadzieję, że luspatercept, który jest obecnie stosowany w zespołach mielodysplastycznych, może też w przyszłości pomóc chorym na mielofibrozę. Dodaje, że w tej chwili lek podawany jest 8 pacjentom w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). – *Jeden z pacjentów powiedział, że niedokrwistość to huśtawka, ale nauczył się z nią żyć. Jeśli kiedykolwiek powstałby pamiętnik pacjenta, który jest poddawany częstym przetoczeniom krwi, zobaczylibyśmy, jak wygląda jego życie. W związku z tym, że mamy lek, który może zastąpić transfuzje, uważam, że powinien*

i Transfuzjologów „Krew to lek, wartość i zasób”, którego autorkami są prof. Iwona Hus i prof. Magdalena Łętowska.

– *Podstawową rzeczą, którą ten raport pokazał, jest to, że w przyszłości możemy się spotkać z problemem braku krwi i jej składników. Rocznie w Polsce ok. 1,2 mln donacji wykonywanych jest przez centra krwiodawstwa i krwiolecznictwa, które są jedynymi miejscami, gdzie zgodnie z ustawą o publicznej służbie krwi może być pobierana krew. Z tych 1,2 mln donacji, oddawanych przez ok. 600 tys. osób 80 proc. pochodzi od dawców wielokrotnie przychodzących do centrum krwiodawstwa, a tylko 20 proc. od dawców pierwszorazowych. W związku z tym, że społeczeństwo się starzeje, a górna granica oddawania krwi wynosi 65 lat, celem służby krwi jest propagowanie krwiodawstwa i zdobywanie jak największej liczby młodych dawców* – mówiła prof. Magdalena Łętowska.

innowacyjnych metod leczenia, które moglibyśmy zastosować u chorych wymagających transfuzji – dodała prof. Iwona Hus.

WRODZONY OBRZĘK naczynioruchowy

W Polsce zaledwie 400 pacjentów ma rozpoznany wrodzony obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema* – HAE) (historyczna nazwa: obrzęk Quinckego). U pacjentów z tym schorzeniem pod wpływem różnych czynników, np. urazu mechanicznego lub stresu, pojawiają się obrzęki w obrębie skóry lub błon śluzowych.

Jak wyjaśnia dr n. med. Aleksandra Kucharczyk z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej Wojskowego Instytutu Medycznego, pojawiające się obrzęki wiążą się z dużym dyskomfortem dla pacjenta nie tylko ze względu na wygląd, lecz także dlatego, że są masywne i bolesne – przestają narastać dopiero wtedy, kiedy wyrówna się ciśnienie hydrostatyczne tkanek. Wygląd i ból to jednak nie wszystko, najbardziej zagrożeni są chorzy, u których pojawiają się obrzęki gardła i krtani, ponieważ mogą one prowadzić do uduszenia. Z kolei napady brzuszne, stanowiące aż 60 proc. wszystkich napadów, wywołują objawy podniedrożności jelit: silne bóle brzucha i wymioty. To również jest stan zagrożenia życia, ponieważ długotrwały, nasilony obrzęk może prowadzić do wstrząsu hipowolemicznego.

Przyczyną choroby jest niewytwarzanie przez pacjenta aktywnego inhibitora C1-esterazy (C1INH) – białka, którego fizjologiczna funkcja polega na wyhamowywaniu aktywowanego przez różne czynniki układu krzepnięcia i kinin. Brak C1INH powoduje nadmierne pobudzenie tych procesów i miejscowe wytwarzanie dużej ilości bradykininy. Prowadzi to do zwiększonej przepuszczalności naczyń i powstawania obrzęku.

– *Z powodu obrzęku krtani każdego roku umiera 1–2 naszych pacjentów, i to mimo dostępu do nowoczesnego leczenia napadów. Niestety obrzęk pojawia się nagle i nawet jeżeli chory jest zaopatrzone w leki, może przyjąć je zbyt późno. Czasem znajduje się daleko od placówki ochrony zdrowia, w której można by mu pomóc. Właśnie z tego powodu na świecie obserwuje się diametralną zmianę podejścia do leczenia HAE i pacjentom z ciężkim przebiegiem choroby zamiast doraźnego przyjmowania leków proponuje się długoterminowe leczenie profilaktyczne* – wyjaśniała dr Aleksandra Kucharczyk. – *Jeżeli popatrzymy na drzewo genealogiczne pacjentów, to u większości z nich z powodu obrzęku pojawiła się śmierć w rodzinie. Stąd olbrzymia obawa i zmiana paradygmatu myślenia o obrzęku naczynioruchowym i jego leczeniu. Tylko przejście na leczenie przewlekłe daje chorym pełne poczucie bezpieczeństwa, że nie dojdzie do śmiertelnego obrzęku krtani albo potencjalnie śmiertelnego obrzęku jamy brzusznej* – dodała. Profilaktyka długoterminowa oznacza podawanie takich leków, które nie dopuszczają do pojawiania się obrzęków. Dzięki nim



W DEBACIE UCZESTNICZYLI:

- **prof. dr hab. n. med. Iwona HUS** – kierownik Oddziału Chorób Układu Chtonnego Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
- **dr n. med. Aleksandra KUCHARCZYK** – Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON
- **Katarzyna LISOWSKA** – Hematoonkologiczni – Stowarzyszenie Chorych na Nowotwory Krwi i Ich Bliższych
- **prof. dr hab. n. med. Magdalena ŁĘTOWSKA** – Zakład Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, członek Krajowej Rady do spraw Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
- **Waldemar MAJEK** – prezes Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą
- **prof. dr hab. n. med. Dorota SANDS** – kierownik Zakładu Mukowiscydozy Instytutu Matki i Dziecka, kierownik Centrum Leczenia Mukowiscydozy w SZPZOZ w Dziekanowie Leśnym

mrożone osocze, do którego wskazania są niezwykle ograniczone, oraz koncentrat krwinek płytkowych, który też stosowany jest jedynie w określonych sytuacjach. W przypadkach niedoborów mamy całą gamę preparatów żelaza, witaminy B12 i kwasu foliowego. W określonych wskazaniach podajemy także białka stymulujące erytropoezę. Luspatercept może być światłem w tunelu dla osób przewlekłe leczonych krwią, dla których nie są refundowane środki chelatujące żelazo, podczas

znaleźć się w refundacji i w programie lekowym – przekonywała.

KREW TO LEK, wartość i zasób

O tym, jak ważna jest krew, o potrzebie rekrutowania nowych dawców, których liczba wyraźnie spada, zwłaszcza wśród osób młodych, a także o dostępności innowacyjnych metod leczenia dla chorych potrzebujących transfuzji możemy się dowiedzieć z raportu opracowanego przez Polskie Towarzystwo Hematologów

– *W raporcie tym jest mowa m.in. o potrzebie świadomości w społeczeństwie, jak bardzo krew jest potrzebna. W tym celu powinny być prowadzone kampanie społeczne i edukacyjne. Istotne jest również odpowiednie zarządzanie zasobami krwi na poziomie lokalnym i centralnym oraz określenie, jaką politykę transfuzji powinniśmy stosować – restrykcyjną, kiedy krew podajemy rzadziej, czy też liberalną, kiedy transfuzje stosowane są częściej. Kolejny omawiany w raporcie problem to potrzeba większego dostępu do*

napady stopniowo ustępują i chory nie musi już przyjmować leków doraźnych, znika śmiertelne zagrożenie, a pacjent wraca do normalnego życia. Może znowu uczyć się, pracować, wyjeżdżać na wakacje czy założyć rodzinę. Niestety w Polsce mamy dostęp wyłącznie do leków, które *de facto* nie są zarejestrowane do leczenia HAE – androgenów i leków antyfibrynolitycznych. Nie są to preparaty wystarczająco skuteczne, a ich stosowanie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Obecnie jest jednak alternatywa, ponieważ zarejestrowane zostały leki, które – jak dowodzą wyniki badań, ale też nasze osobiste doświadczenia – są bezpieczne i bardzo skuteczne. To spowodowało, że ich stosowanie jest obecnie zalecane przez międzynarodowe standardy w długoterminowej profilaktyce HAE. Również Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) i Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) rekomendują stosowanie tych leków w wybranej grupie pacjentów.

– Nasz ośrodek ma już pewne doświadczenia z leczeniem lanadelumabem. Prowadzimy bowiem dwójkę pacjentów przekazanych do nas z niemieckiego ośrodka, w którym lek ten przyjmowany był w ramach badań klinicznych. U jednego z nich już po podaniu pierwszej dawki obrzęki całkowicie ustąpiły. U drugiej chorej, u której przebieg HAE był niezwykle ciężki, a zagrażające życiu napady pojawiały się nawet kilka razy w miesiącu, obrzęki występują znacznie rzadziej i nie są ciężkie – opowiadała ekspertka.

– Obowiązujące standardy postępowania we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym wyraźnie mówią, że terapia lanadelumabem i C1INH podawanym podskórnie jest dla pacjenta zdecydowanie korzystna i powinna być stosowana jako leczenie z wyboru. Jako środowisko alergologów mamy ogromną nadzieję, że lanadelumab niedługo będzie refundowany. Czekamy z niecierpliwością na program lekowy i jesteśmy przygotowani na rozpoczęcie u naszych pacjentów tej zmieniającej życie terapii – podsumowała dr Aleksandra Kucharczyk.

MUKOWISCYDOZA

– najczęstsza choroba rzadka

Przyczyną mukowiscydozy jest mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę białka błonowego CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*), która powoduje upośledzenie transportu chloru z organizmu i tym samym zwiększenie absorpcji sodu do komórki. Prowadzi to do zmniejszenia zawartości wody w wydzielinie w przewodach gruczołów zewnątrzwydzielniczych. W mukowiscydozie dochodzi do uszkodzenia narządów układu oddechowego, trawiennego, rozrodczego i wielu innych. Ze względu na heterogenność tej choroby u każdego pacjenta przebiega ona indywidualnie. W Polsce pacjenci z mukowiscydozą żyją średnio 24 lata. To nawet o kilkanaście lat krócej niż w takich krajach, jak Wielka Brytania czy Kanada. Przyczyną tych niepokojących danych są niskie standardy opieki i brak nowoczesnych leków spowalniających postęp choroby.



PROF. DOROTA SANDS

Nowoczesne terapie pozwolą nam zmienić mukowiscydozę z choroby skracającej życie w chorobę przewlekłą

– Jesteśmy świadkami ogromnego przełomu w leczeniu mukowiscydozy. Na świecie od kilku lat dostępne są nowoczesne terapie, które działają na przyczynę powstawania choroby, a nie tylko leczą objawy. U pacjentów, którzy biorą leki przyczynowe, poprawia się wydolność płuc i lepiej pracuje układ pokarmowy. Chorzy w ciągu zaledwie kilku tygodni są w stanie wrócić do normalnego życia. Niestety w Polsce chorzy nie mają dostępu do tego leczenia. Wprawdzie od listopada ubiegłego roku jest refundowany pierwszy lek przyczynowy – iwakaftor (Kalydeco), ale ze względu na specyfikę choroby do leczenia nim kwalifikuje się zaledwie 10 osób przy ok. 2-tysięcznej populacji chorych na mukowiscydozę w Polsce. W tej chwili toczy się proces refundacyjny dla dwóch leków skojarzonych: preparatu zawierającego tezakaftor i iwakaftor (Symkevi) oraz preparatu zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (Kaftrio). Z ogromną nadzieją i niecierpliwością czekamy na leki, które łącznie mogłyby stosować nawet 90 proc. chorych. Chciałbym zaznaczyć, że nowoczesne terapie, nawet jeśli są dostępne dla pacjentów, nie wyleczą mukowiscydozy, jednak są w stanie znacznie spowolnić, a w wielu przypadkach nawet zatrzymać jej postęp. Nadal konieczna jest dyscyplina leczenia, na którą składają się codzienne inhalacje, fizjoterapie oddechowe oraz utrzymanie jakości i odpowiedniej kaloryczności pożywienia – tłumaczył Waldemar Majek, prezes Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą

– Przełomem w leczeniu mukowiscydozy był rok 2019, kiedy pojawił się trójskładnikowy lek Kaftrio, który dał możliwość leczenia przyczynowego u prawie 90 proc. pacjentów. W międzyczasie pojawiły się też leki o bardziej umiarkowanym stopniu działania, które powodują zahamowanie lub spowolnienie postępu choroby. Przy lekach wysokoefektywnych dochodzi do poprawy lub zdecydowanej poprawy funkcji płuc. W przypadku mukowiscydozy nie mówimy o jednym cudownym leku, ale o czterech lekach dla różnych grup mutacji, których jest już ponad 2 tys. Europejska Agencja Leków zarejestrowała potrójną terapię skojarzoną Kaftrio u niektórych pacjentów w wieku od 12 lat,

przy czym w Stanach Zjednoczonych Food and Drug Administration zarejestrowała go już dla dzieci od 6. roku życia. Z kolei stosowanie dwuskładnikowego Symkevi jest możliwe od 6. roku życia, natomiast również dwuskładnikowego leku zawierającego lumaftor i iwakaftor (Orkambi) już u dzieci od 2. roku życia. Oczywiście optymalne byłoby stosowanie wysokoefektywnych terapii znacznie wcześniej, ale na razie napotyka my na bariery rejestracyjne, które – mam nadzieję – szybko będą usuwane. W Polsce mamy już zarejestrowany lek Kalydeco dla tzw. mutacji bramkujących. W przypadku Symkevi i Orkambi wszystko jest na etapie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i negocjacji. Te leki dają szansę na życie z chorobą przewlekłą, dzięki czemu zwiększa się liczba osób dorosłych z mukowiscydozą. Wszyscy natomiast marzą o geriatrii w mukowiscydozie, która – jak sądzię – przy obecnym tempie postępu medycyny jest chyba możliwa – mówiła prof. dr hab. n. med. Dorota Sands, kierownik Zakładu Mukowiscydozy Instytutu Matki i Dziecka, kierownik Centrum Leczenia Mukowiscydozy w SZPZOZ w Dziekanowie Leśnym.

JAK POPRAWIĆ SYTUACJĘ

pacjentów z chorobami rzadkimi?

– Sytuacja z roku na rok się poprawia, ale nadal aktualne są rekomendacje i rozwiązania zamieszczone w powstałym 2 lata temu raporcie „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy”. Po pierwsze istotny jest rozwój w Polsce ośrodków, które zatrudniają specjalistów – pulmonologów, dietetyków, psychologów, psychiatrów, fizjoterapeutów, a także zapewniają odpowiednie warunki leczenia. Po drugie należy stworzyć ośrodki dla chorych dorosłych, na wzór pediatrycznego Centrum Leczenia Mukowiscydozy w Dziekanowie Leśnym, w których oprócz kompleksowej opieki w zakresie mukowiscydozy byłby też zapewniony dostęp do intensywnej terapii i lekarzy innych specjalizacji.

Jest to o tyle istotne, że z wiekiem i postępowaniem choroby podstawowej dochodzi do rozwoju wielu schorzeń dodatkowych wymagających niezależnego leczenia. Niezwykle potrzebne naszym pacjentom są także usługi domowe – marzy nam się, aby fizjoterapeuta mógł pracować z chorym w domu kilka razy w tygodniu i aby w Polsce podobnie jak w innych krajach możliwe było stosowanie domowej antybiotykoterapii dożylniej. Wystarczyłaby niewielka zmiana legislacyjna, aby takie rozwiązanie mogło funkcjonować. Należy także zapewnić chorym bezpłatny dostęp do dużego wyboru antybiotyków wziewnych, których obecny koszt ponoszony przez pacjenta to kilka tysięcy złotych na jedną infekcję – zaproponował Waldemar Majek. – Kropką nad i w kompleksowym podejściu do naszych chorych są leki przyczynowe – dodał.

– Nowoczesne terapie pozwolą nam zamienić chorobę skracającą życie w chorobę przewlekłą. Aby tak się stało, musi być również stosowane leczenie objawowe – fizjoterapia i doskonale rozpracowany filar żywieniowy. Zakażenia natomiast są i będą, co wymaga leczenia dożylnego, przy czym my najchętniej stosowalibyśmy domową dożylną antybiotykoterapię. Takim pomostowaniem i profilaktyką, zwłaszcza przy przewlekłej kolonizacji *Pseudomonas aeruginosa*, są natomiast antybiotyki stosowane wziewnie, których niestety mamy bardzo małe portfolio. Uważam, że należałoby rozszerzyć ich wachlarz, co zdecydowanie przeloży się na zmniejszenie częstości hospitalizacji. Leczenie mukowiscydozy wymaga kompleksowego postępowania. Chciałabym zwrócić uwagę, że między 6.–8. a 10. rokiem życia, po pewnej stabilizacji, obserwujemy spadek funkcji płuc wyrażony wskaźnikiem FEV₁. Jest to związane z tym, że dziecko uczęszcza do szkoły, przez co rodzice mogą nie zauważyć spadku FEV₁ ze 120 proc. do 100 proc. czy do 90 proc. Gdy z kolei FEV₁ spadnie z 90 proc. do 70 czy 60 proc., ta różnica jest już bardzo istotna. Dlatego kluczowe, moim zdaniem, jest włączenie leczenia najpóźniej w 6. roku życia, żeby zapobiec temu dużemu spadkowi funkcji płuc związanemu z pozornym dobrostanem wczesnego wieku szkolnego – zaproponowała prof. Dorota Sands. ■

KOMENTARZ MINISTRA MACIEJA MILKOWSKIEGO dotyczący bieżącej sytuacji dostępny w formie wideo na stronie [termedia.pl/mz](https://www.termedia.pl/mz)