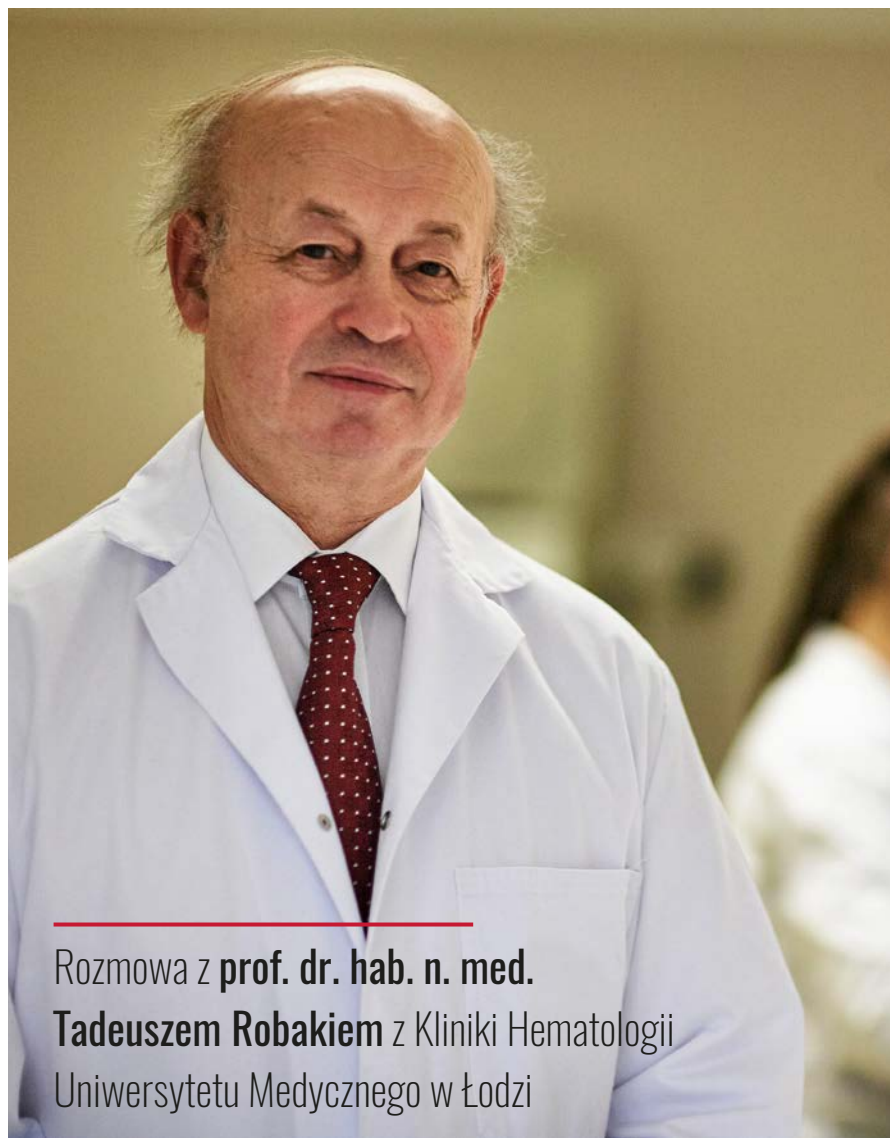


## HEMATOLOGIA

# Czekamy na zielone światło dla refundacji

rozmawiała Monika STELMACH



Rozmowa z prof. dr. hab. n. med.  
**Tadeuszem Robakiem** z Kliniki Hematologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

foto: Tomasz Stańczak / Agencja Gazeta

## Jakie są dzisiaj możliwości leczenia białaczki limfocytowej?

Przebieg białaczki limfocytowej, jednej z najczęstszych chorób układu krwiotwórczego, jest bardzo zróżnicowany. Około 30 proc. pacjentów ma nieprogressywną postać choroby i nie wymaga leczenia. Kolejne 30 proc. dobrze reaguje na standardową immunochemioterapię opartą na przeciwciałach monoklonalnych i analogach puryn, które przyczyniły się do znacznego postępu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, głównie fludarabiny i rytuksymabie. Najczęściej stosowany program to RFC: rytuksymab, fludarabina i cyklofosfamid, który jest standardowym leczeniem pierwszej linii młodszych pacjentów. Ta podgrupa chorych ze zmutowanym genem immunoglobulinowym bardzo dobrze

na to leczenie reaguje. Sześciomiesięczna terapia może doprowadzić do remisji choroby, trwającej czasem kilkanaście lat. Część pacjentów ma klinicznie agresywną postać choroby i wymaga leczenia po rozpoznaniu, a czas bez terapii jest stosunkowo krótki. W takich przypadkach jeszcze do niedawna szybko wyczerpywaliśmy wszelkie możliwości. Obecnie sytuacja się zmienia, bo ok. 5 lat temu zostały wprowadzone nowe leki, które działają u tych pacjentów.

## Taką grupą pacjentów byli chorzy z mutacją genu TP53. Jakie mamy dla nich alternatywy?

Około 7–8 proc. chorych ma podczas rozpoznania delecję krótkiego ramienia chromosomu 17p, co prowadzi do utraty lub

mutacji genu TP53 odpowiedzialnego za skuteczność chemioterapii. Deficyt białka produkowanego przez ten gen odpowiada za oporność wielolekową i brak odpowiedzi na immunochemioterapię. Nieprawidłowości tego genu występują częściej u chorych wcześniej leczonych i mogą dotyczyć każdego pacjenta, niezależnie od wieku. Trzeba jednak pamiętać, że białaczka limfocytowa jest chorobą ludzi starszych, średnia wieku wynosi 70 lat. Dla tych pacjentów standardowa immunochemioterapia z zastosowaniem analogów puryn jest często zbyt toksyczna, a nadzieją dla nich są nowe leki z grupy inhibitorów kinaz oraz inhibitorów białka BCL-2. Przyniosły one istotną poprawę rokowania, zwłaszcza u chorych z delecją 17p i mutacją TP53. W Europie i Stanach Zjednoczonych zarejestrowano wenetoklaks, który hamuje aktywność białek antyapoptotycznych, oraz ibrutynib – małowcząsteczkowy inhibitor kinazy Brutona (BTK).

Pacjenci z mutacją genu TP53 już od początku powinni być leczeni którymś z tych dwóch leków, ponieważ oba są skuteczne w tej populacji. Ibrutynib zastosowany w pierwszej linii daje dobre efekty i u 80 proc. chorych nie następuje postęp choroby w ciągu kolejnych 5 lat. Jeżeli ibrutynib zostanie podany w kolejnej linii leczenia, to u 43 proc. chorych nie obserwuje się progresji w okresie co najmniej 5 lat. Leki te są jednak za krótko stosowane, żeby określić ich skuteczność w dłuższym okresie.

## Co wiemy o skutkach ubocznych?

Działania niepożądane są nieco inne niż w przypadku standardowej chemioterapii. U pacjentów stosujących ibrutynib mogą wystąpić krwawienia, ponieważ lek ten wpływa na wytwarzanie przez organizm czerwonych płytek krwi. Dlatego chorzy, u których jednocześnie stosowane jest leczenie przeciwkrzepliwie, nie powinni przyjmować tego leku. Ostrożnie należy go stosować u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym, głównie ze względu na ryzyko migotania przedsionków oraz progresję nadciśnienia tętniczego. Natomiast wenetoklaks u części chorych przyczyniał się do niewydolności nerek związanej z zespołem lizy komórek białaczkowych. Można temu zapobiec, stosując odpowiednią profilaktykę. Inne powikłanie to neutropenia. Chociaż te leki nie są do końca bezpieczne, to u większości pacjentów ich toksyczność jest akceptowalna, a tolerancja dość dobra. Mają inne działania niepożądane, dlatego należy je dobierać pod kątem chorób współistniejących i stosować zamiennie.

## Jaka jest dostępność tych leków w Polsce?

Jeszcze rok czy dwa lata temu w Polsce pacjentom z białaczką lekooporną warunkowaną delecją chromosomu 17p nie mogliśmy nic zaproponować, bowiem nowoczesne leki nie były refundowane. Dziś są stosowane u pacjentów najgorzej rokujących. Przed rokiem wprowadzono program lekowy, który pozwala podawać ibrutynib

chorym, którzy wcześniej otrzymali leczenie pierwszej linii i mają udokumentowaną delecję 17p. Od kilku miesięcy jest również refundowany wenetoklaks dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni ibrutynibem, ponieważ nabyli oporność na ten lek albo jest on dla nich zbyt toksyczny.

## A co z pacjentami, którzy nie mają niedoboru lub mutacji genu TP53, ale mimo to nabyli oporność na immunochemioterapię?

Oczekujemy na refundację tych dwóch nowych leków dla tej znacznie szerszej populacji chorych. Ibrutynib stosuje się tak długo, dopóki chory reaguje na lek, średnio 5 lat i więcej do momentu progresji. Wenetoklaks tym różni się od ibrutynibu, że można go w tej populacji chorych stosować w skojarzeniu z rytuksymabem przez 2 lata, a więc nakłady są bardziej przewidywalne. Czekamy na decyzje Ministerstwa Zdrowia z wielką nadzieją na zielone światło dla refundacji obydwu leków.

Chemioterapia powoduje selekcję klonów niewrażliwych na dotychczasowe leczenie. Wcześniej czy później u wszystkich pacjentów z progresywną białaczką mamy do czynienia z lekoopornością na stosowaną terapię. Zdajemy sobie sprawę, że koszty leczenia są duże, ale nie ma innego wyjścia, bo w końcu dochodzimy do ściany – wówczas tylko te leki mogą być skuteczne. I de facto mamy taką samą sytuację jak u chorych z mutacją genu TP53.

## Zaleca się zapobieganie selekcji klonów

Nie jesteśmy w stanie tego procesu zahamować. Dlatego mimo wprowadzenia nowoczesnych terapii nadal trzymamy się zasady, że białaczka bezobjawowa nie powinna być leczona. Pozwala to w dużym stopniu hamować rozwój klonów opornych na leczenie. Ponadto w badaniach klinicznych wykazano, że czas życia chorych leczonych z powodu białaczki bezobjawowej nie jest dłuższy niż chorych, którzy nie stosują żadnej terapii. Wskazaniem do stosowania terapii nie jest więc samo rozpoznanie choroby, ale jej objawowa, progresywna postać. Takie postępowanie jest zaakceptowane przez świat nauki. Toczą się badania, w których analizuje się, w jakim stopniu stosowanie ibrutynibu u chorych z białaczką bezobjawową, ale gorzej rokujących, może przynieść korzyści terapeutyczne. Wkrótce powinny zostać opublikowane ich wyniki, ale dopóki ich nie ma, wspomniana zasada pozostaje niezmienną.

Pamiętajmy jednak, że chociaż hematolodzy ostrożnie podchodzą do lekooporności, to zalecenie zaniechania terapii można zastosować u ok. 1/3 chorych. Bliższe 30 proc. pacjentów na początku nie ma objawów, ale z czasem choroba przyspiesza i wtedy wymagają oni leczenia. I w końcu jest grupa pacjentów, którzy w momencie rozpoznania mają progresywną, objawową chorobę. Szacujemy, że nawet 50 proc. chorych na pewnym etapie terapii może potrzebować nowych leków. Bez nich nie będziemy w stanie hamować progresji białaczki limfocytowej. ■