

HEMATOLOGIA

Bilet na prom kosmiczny
technologia CAR-T cells

Jednym z głównych tematów paneli dyskusyjnych w ramach XXIX Forum Ekonomicznego w Krynicy 2019 była technologia CAR-T cells i możliwości finansowania nowoczesnych technologii medycznych w Polsce.

Jak zapewnić finansowanie innowacyjnych terapii opartych na nowoczesnych technologiach? Czy przepisy nadążają za ich wdrażaniem? – pytali paneliści: hematolodzy prof. Sebastian Giebel, zastępca dyrektora ds. klinicznych, kierownik Kliniki Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach oraz prof. Wojciech Jurczak, p.o. kierownik Katedry i Kliniki Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, neurolog prof. Agnieszka Słowik, konsultant krajowy w dziedzinie neurologii, kierownik Oddziału Klinicznego Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, a także Michał Kaźmierski, dyrektor generalny Gilead Sciences Polska i Tomasz Latos, poseł, wiceprzewodniczący sejmowej Komisji Zdrowia. Czy system ochrony zdrowia może udźwignąć kosztowne technologie medyczne? Technologia CAR-T cells to przełom w terapii chłoniaków i być może chorób onko-

logicznych w ogóle, a zarazem wyzwanie naukowe. Zdaniem prof. Jurczaka jest ona kolejnym kamieniem milowym postępu w onkologii – po chemioterapii, radioterapii oraz lekach celowanych (takich jak rytuksymab, przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu chłoniaków B-komórkowych). Aktualny przełom wynika z rozwoju immunoterapii i jej wyrafinowanej metody, niemającej sobie równych – technologii CAR-T (chimeric antigen receptor technology). Przedstawił ją wybitny ekspert prof. Sebastian Giebel: – W technologii CAR-T cells wykorzystuje się komórki układu odpornościowego pacjenta – limfocyty T, najbardziej zaawansowaną jego broń. By skłonić uśpione komórki do podjęcia walki przeciwko nowotworowi, limfocyty T wyłowione z krwi pacjenta w laboratorium są poddawane inżynierii genetycznej. Wprowadza się do nich gen

pozwalający im rozpoznać komórki nowotworowe – matrycę kodującą receptor. W laboratorium są też namnażane, a na koniec trafiają z powrotem do organizmu pacjenta w formie infuzji dożylnych i tam rozpoznają i skutecznie niszczą komórki nowotworowe. Opracowanie tej technologii, głównie przez ośrodki w Stanach Zjednoczonych, zwłaszcza w Pensylwanii i w Nowym Jorku, zajęło wiele lat. Aktualnie badania nad CAR-T cells prowadzi wiele ośrodków na świecie. Dostępne są dwie technologie w formie produktu lekowego zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków na podstawie badań klinicznych z udziałem dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną i dorosłych z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B. Badani pacjenci, wcześniej leczeni co najmniej dwiema liniami standardowej terapii zakończonymi niepowodzeniem, to po-

pulacja negatywnie wyselekcjonowana, z szansą na przeżycie zaledwie kilku-miesięczne. Terapia CAR-T cells doprowadziła do trwałej remisji u 30–40 proc. tych chorych, co pozwala traktować ją jako radykalną i skuteczną. W przeciwieństwie do leków tradycyjnych CAR-T cells jest lekiem żywym. Zmodyfikowane leukocyty T w organizmie pacjenta mogą się namnażać i przetrwać miesiące, a nawet lata, długotrwale zapobiegając nawrotowi nowotworu, co jest najbardziej atrakcyjne w tej technologii.

Ponadto ich działanie jest niemal natychmiastowe – po wprowadzeniu do krwiobiegu zaczynają rozpoznawać i niszczyć nowotwór.

– W porównaniu z przeszczepem szpiku, potencjalnie mającym tu zastosowanie, terapia CAR-T cells jest bardziej wybiórcza, nie atakuje zdrowych tkanek. Ta technologia ma na razie wąskie wskazanie, ale toczą się nad nią badania nie tylko w chorobach nowotworowych krwi, lecz w całej onkologii – uzupełnił prof. Jurczak.

Kwestia potencjalnej refundacji CAR-T cells jest trudna – terapia może być prowadzona tylko w ośrodkach referencyjnych (z doświadczeniem w przeszczepieniach komórek krwi), a jej skuteczność i bezpieczeństwo są obwarowane wymaganiami jakościowymi. Obecnie w Polsce odpowiedni certyfikat ma Szpital Uniwersytecki w Poznaniu, a w Centrum Onkologii w Gliwicach prace nad certyfikacją są bardzo zaawansowane. Jednocześnie poszukuje się możliwości finansowania i rozwiązań legislacyjnych. Polskie ustawodawstwo przewiduje refundację leku „leżącego na półce”, z jaką nie mamy tu do czynienia – CAR-T są przygotowywane dla każdego chorego indywidualnie. Dyskusje nad rozwiązaniem tego problemu w skali kraju toczą się w ramach Polskiej Grupy Chłoniakowej. Jest sugestia, by stworzyć program polityki zdrowotnej, co pozwoliłoby ominąć problem ustawowy. Projekt takiego programu, przygotowany we współpracy Polskiej Grupy Chłoniakowej i prof. Ewy Lech-Marańdy, konsultanta krajowego ds. hematologii, przedłożono do zaopiniowania Ministerstwu Zdrowia. Zaletą projektu jest otwarta formuła (zmiana wskazań). Zakłada on, że terapia CAR-T obejmie na początek

immunoterapii –

Ewa Biernacka

20–40 chorych rocznie. Przewiduje powołanie rady naukowej (koordynacja terapii i wywieranie wpływu na przyszły kształt programu) oraz komisji kwalifikującej pacjentów, a także monitorowanie zebranych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia.

Profesor Jurczak zwrócił uwagę, że rejestracja tradycyjnego leku dotyczy zwykle dużej populacji pacjentów i generuje problemy finansowe. – *Technologia CAR-T jest ekskluzywna niemal tak, jak bilet na*

dek w Poznaniu – przyp. red.]. *Doświadczenia firmy Gilead z ośrodków hematologicznych, które przeszły pomyślnie audyt, są nad wyraz pozytywne. Audytorzy chwalili jakość, standardy i wiedzę zespołów klinicznych. Jako kraj jesteśmy przygotowani na przyjęcie tej technologii już dziś.*

Profesor Jurczak uważa, że pojawienie się nowej technologii wymagającej finansowania z budżetu państwa powinno powodować rezygnację z finansowania czegoś

wy o nowych sposobach finansowania, o dzieleniu ryzyka na podstawie efektu, choć na razie nie mamy wypracowanych standardów. Może, zgodnie z sugestią prof. Giebela, powinniśmy zacząć zdobywać doświadczenie z tą terapią na razie na małej grupie pacjentów. Rolą polityków jest nie tylko wspieranie rozwiązań standardowych czy doraźne podejmowanie decyzji, ale też myślenie o postępie, o doganianiu świata. Bez wspierania

lujemy układ immunologiczny – leczenie jest krótkie i skuteczne. Dzięki w pełni gotowemu wojsku możemy wygrać wyścig z czasem, z rozszalaną chorobą nowotworową – powiedział.

Paneliści zgodzili się co do tego, że implementacja nowych technologii służy nie tylko leczeniu pacjentów, ale też innowacyjności polskiej medycyny.

Profesor Giebel analizował specyficzną sytuację finansowania CAR-T cells w dwóch perspektywach. Jedna – bliższa to możliwość stosowania terapii zarejestrowanych w formie komercyjnej, co wymagałoby bezpośredniego pokrywania związanych z tym kosztów. Dzięki zaangażowaniu ABM powstała jednak druga perspektywa – rozwoju tej technologii w oparciu o polską myśl naukową, względnie polskie partnerstwo publiczno-prywatne. Ta perspektywa jest istotniejsza. – *Zainwestowanie w pozyskanie technologii komercyjnej i zastosowanie nawet w ograniczonym zakresie produktów już dostępnych pozwoli zyskać doświadczenie, zdobyć know-how, co ułatwi proces powstawania tej technologii de novo w oparciu o polską myśl naukową – zasugerował prof. Giebel.*

” Prof. Sebastian Giebel: Terapia CAR-T cells doprowadziła do trwałej remisji u 30–40 proc. chorych, co pozwala traktować ją jako radykalną i skuteczną. W przeciwieństwie do leków tradycyjnych CAR-T cells jest lekiem żywym. Zmodyfikowane leukocyty T w organizmie pacjenta mogą się namnażać i przetrwać miesiące, a nawet lata, długotrwale zapobiegając nawrotowi nowotworu, co jest najbardziej atrakcyjne w tej technologii

prom kosmiczny. Gdy już znajdziemy się w elitarnym klubie i będziemy używać komercyjnie CAR-T wytworzonych przez firmę Gilead, stworzymy własne. Zanim to jednak nastąpi, musimy zapłacić za know-how – powiedział profesor. – Polskie ośrodki badawcze powinny tej technologii używać i rozwijać ją na podstawie zebranych doświadczeń. Wprawdzie pojedyncza CAR-T ma zawsze konkretnego adresata, ale sama technologia umożliwi leczenie praktycznie każdej choroby nowotworowej za pomocą stworzonego na drodze inżynierii genetycznej legionu komórek zabójców. Nie ma dla niej granic. A przy tym nie musimy się spodziewać, jak w przypadku innych leków refundowanych, eksplozji kosztów. Między innymi dlatego, że tylko elitarnie ośrodki są w stanie ją stosować – zapewnił.

Dyrektor Kaźmierski sądzi, że polskie ośrodki są już przygotowane na wprowadzenie technologii CAR-T. – *Przekonuje o tym widok pacjentów bez szans na przeżycie dłuższe niż 2–3 miesiące żyjących dzięki niej już 2 lata. Na firmę Gilead nałożono obowiązek certyfikowania ośrodków mających stosować tę technologię. W Polsce dwie placówki są już bliskie uzyskania certyfikatu [wypowiedź przed uzyskaniem certyfikatu przez ośro-*

innego. Stworzenie w polskich ośrodkach badawczych i wpisanie na listę refundacyjną biopodobnego rytuksymabu przyniosło wielkie oszczędności: ok. 100 mln zł rocznie. Suma ta stanowi 2–3-krotność kosztów wprowadzenia technologii CAR-T.

Posel Latos postrzega gigantyczny postęp w medycynie jako wyzwanie dla świata medycznego, ale i politycznego. Wraz z pojawieniem się nowych możliwości terapeutycznych, niewpisujących się w standard np. ujęty w ustawie, należy liczyć zarówno na finansowanie przez NFZ, jak i na inne źródła. Zdaniem Latosa nowo powstała ABM będzie pomagać w ocenie opłacalności inwestycji w obszarze medycyny, a także wspierać rozwój nowoczesnych technologii, tworząc szansę polskim naukowcom bycia nie tylko odtwórcami, ale również twórcami technologii. – *Jestem otwarty, by problem finansowania CAR-T cells poddać dyskusji na posiedzeniu komisji czy podkomisji Ministerstwa Zdrowia ds. nowoczesnych technologii – zapewnił poseł Latos.*

Zdaniem dyrektora Kaźmierskiego potencjalnych inwestorów najbardziej przyciąga szansa na wyleczenie pacjentów poddanych terapii CAR-T. To zmienia cały paradygmat – z leczenia na wyleczenie, zmieniając relację koszty versus efektywność. – *Jako przemysł jesteśmy otwarci na rozmo-*



” Prof. Wojciech Jurczak: Technologia CAR-T jest ekskluzywna niemal tak, jak bilet na prom kosmiczny. Gdy już znajdziemy się w elitarnym klubie i będziemy używać komercyjnie CAR-T wytworzonych przez firmę Gilead, stworzymy własne. Zanim to jednak nastąpi, musimy zapłacić za know-how

nowych technologii jako takich można pozostać na pozycji outsidera. Mądre inwestowanie w innowacyjną metodę może przynieść pieniądze – zapewniał Kaźmierski. Zastrzegł jednak, że czas obserwacji efektów leczenia tą metodą jest jeszcze zbyt krótki.

Na koniec prof. Jurczak chwalił błyskawiczne działanie terapii CAR-T. – *Po przeszczepie allogenicznym komórki muszą się nauczyć walczyć z chorobą nowotworową i dopiero po roku stają się wyszkoloną armią. Tu wysyłamy legion zabójców od razu gotowych do akcji. Nie ma innej metody, która by to zapewniała. Stymu-*

Dyrektor Kaźmierski optymistycznie zapewnił: – *Jak tylko będziemy mieli certyfikowany ośrodek, udostępniemy tę terapię, by przekonać się, jak działa. Wszystkie warunki są spełnione: mamy program, źródło finansowania i przychylność polityczną [wypowiedź przed uzyskaniem certyfikatu przez ośrodek w Poznaniu – przyp. red.].*

Profesor Giebel zaznaczył, że w Europie Środkowo-Wschodniej CAR-T cells jeszcze nigdzie nie została zastosowana. Polska, aspirując do jej pozyskania, nie tyle dogania świat medyczny, co chce być w jego awangardzie. ■