

KONGRES WIZJA ZDROWIA – DIAGNOZA I PRZYSZŁOŚĆ

W przededniu rewolucji CAR-T cells

Ewa BIERNACKA

W debacie uczestniczyli

Maciej MIŁKOWSKI – wiceminister zdrowia

dr hab. n. med. **Anna CZYŻ** – Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

dr hab. n. med. **Tomasz CZERW** – Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach

prof. dr hab. n. med. **Jan WALEWSKI** – dyrektor Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

prof. dr hab. n. med. **Wiesław JĘDRZEJCZAK** – były kierownik Katedry i Kliniki Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, były konsultant krajowy w dziedzinie hematologii

Rozwój nowych terapii hematologicznych w ostatnich latach, w tym immunoterapii nowotworów z zastosowaniem limfocytów T zaopatrzonych w receptor rozpoznający antygen występujący powszechnie na komórkach nowotworowych i zdolnych je zniszczyć – CAR-T cells, a także funkcjonowanie mechanizmów systemowych mających zapewnić pacjentom dostęp do nowoczesnych terapii to główne tematy dyskusji panelistów podczas sesji „Innowacyjne rozwiązania w hematologii – obecne wyzwania i nowoczesne rozwiązania” w ramach III Kongresu Wizja Zdrowia – Diagnoza i Przyszłość.

Wprowadzeniem do omówienia najważniejszych wątków panelu niech będzie opis tej technologii przedstawiony przez prof. dr hab. n. med. Sebastiana Giebela, kierownika Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii – Instytutu Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach:

Technologia CAR-T cells polega na pobraniu limfocytów T z krwi pacjenta, przeprogramowaniu ich tak, żeby rozpoznawały charakterystyczną cechę (antygen) komórki nowotworowej, a następnie ich infuzji z powrotem do krwi chorego. W organizmie pacjenta CAR-T cells znajdują i niszczą komórki nowotworowe. Pod wpływem kontaktu z antygenem stają się agresywne i namnażają się. U niektórych chorych są wykrywane nawet rok po infuzji.

Opracowanie CAR-T cells dla konkretnego rodzaju nowotworu wiąże się z kilkoma trudnościami. Konieczne jest znalezienie antygeny, który występuje na wszystkich komórkach danego nowotworu, nie ma go natomiast na prawidłowych komórkach organizmu. W przeciwnym razie CAR-T cells zaatakowałyby również normalne organy, co mogłoby skutkować ich trwałym

uszkodzeniem. Pierwszym antygenem, który wybrano jako cel ataku CAR-T cells, był CD19. Jest to cząsteczka występująca na powierzchni komórek większości chłoniaków i białaczek, dlatego pierwsze badania kliniczne wskazujące na skuteczność tej terapii dotyczyły właśnie tych grup nowotworów. Kolejne próby obejmują chorych na szpiczaka plazmocytozy. W tym przypadku CAR-T cells rozpoznają antygen BCMA. Spodziewamy się, że technologia CAR-T cells zostanie niebawem zarejestrowana również w tym typie nowotworów. Na całym świecie toczy się równocześnie kilkaset badań klinicznych, w których CAR-T cells ukierunkowane na wiele różnych antygenów testuje się w leczeniu nowotworów hematologicznych, ale też innych, takich jak czerniak, rak piersi, jelita grubego, trzustki czy płuc. Na wyniki tych badań będziemy jednak musieli jeszcze poczekać. Sama technologia jest stale ulepszana, tak aby komórki CAR-T były maksymalnie skuteczne, a zarazem aby ich stosowanie wiązało się z jak najmniejszym ryzykiem powikłań. Opracowano CAR-T cells rozpoznające jednocześnie dwa różne antygeny. Wynaleziono też sposób ich „wyłączania” w sytuacji, gdy stają się zbyt agre-

sywne i wywołują niebezpieczny dla życia uogólniony stan zapalny zwany „zespołem uwalniania cytokin”. Jestem przekonany, że terapia CAR-T cells znajdzie w przyszłości zastosowanie w leczeniu bardzo wielu nowotworów i stanie się przełomem w onkologii. Jak odległa jest to perspektywa – trudno w tej chwili przewidzieć.

Koszty, koszty, koszty

Podczas panelu o leczeniu chorób onkologicznych układu krwiotwórczego w Polsce, o sukcesach – nie bez trudności – mówił prof. Wiesław Jędrzejczak. Podkreślił zbyt małą liczbę hematologów w stosunku do liczby chorych, rolę demografii (nowotwory krwi dotyczą głównie starszych osób) oraz poprawę rokowania chorych dzięki większej skuteczności leczenia – wielu pacjentów żyje długo bez ostatecznego wyliczenia. Wszystkie te czynniki, a dodatkowo zmieniony typ opieki ze szpitalnego na ambulatoryjny (oddziały dzienne), wymagający większej liczby personelu, powodują zwiększone zapotrzebowanie na usługi medyczne.

Uczestnicy panelu zgodnie podkreślali, że wyzwaniem ekonomicznym dla systemu

W ciągu 10 lat (2006–2016) nastąpił wzrost przeżyć 5-letnich w całej grupie chorych na nowotwory – o 5 proc. u kobiet i o 7 proc. u mężczyzn. W onkohematologii – szpiczaku plazmocytozy i w chłoniakach – wzrost ten wyniósł 10 proc. w skali populacyjnej.



foto: archiwum

Prof. Jan Walewski: *To bardzo dobry wynik. To, że w warunkach stałego braku środków nastąpił postęp, jest naprawdę krzepiące. Może przy wysiłkach Ministerstwa Zdrowia pójdziemy jeszcze dalej*

ochrony zdrowia – na całym świecie – jest niespotykany wcześniej rozwój hematologii, głównie leków nowej generacji. Wysyp nowych cząsteczek, które zmieniają życie chorych, ale też generują koszty dla systemu, zapoczątkował lek celowany imatynib. Są one drogie z powodu ochrony patentowej i wysokich nakładów komercyjnych firm farmaceutycznych na ich opracowanie.

Społeczeństwa szukają optymalnych rozwiązań finansowych. O jednym z nich wspominał prof. Jędrzejczak. Jako konsultant krajowy próbował stosować metodę kompromisu w kwestii dostępności leków – występując o ich finansowanie ▶

KONGRES WIZJA ZDROWIA – DIAGNOZA I PRZYSZŁOŚĆ



fot. archiwum

► dla wyselekcjonowanych grup chorych, najbardziej poszkodowanych. – *Te choroby spadają na człowieka jak grom z jasnego nieba, nie można nic zrobić, by je mieć ani by ich nie mieć, dlatego trzeba opiekować się przynajmniej tymi, którzy na dostępności leków mogą najbardziej skorzystać* – przekonywał.

Sukcesy i porażki

Na tle postępu w hematologii najbardziej frustrujące zdaniem prof. Jana Walewskiego jest niepowodzenie terapii. – *W chłoniaku Hodgkina mamy 90 proc. wyleczeń, w chłoniaku Burkitta 90 proc. wyleczeń, w chłoniakach agresywnych 70 proc. trwałych wyleczeń* – przypomniał. – *Tak jak w latach 90. XX wieku ciążyła na nas odpowiedzialność za wprowadzenie transplantacji komórek krwiotwórczych, co wydawało się innowacyjne i trudne, tak teraz odpowiadamy za wdrożenie technologii CAR-T cells, także organizacyjnie, technicznie i finansowo trudne, mimo że postęp w hematologii znalazł się dziś na nieporównanie wyższym poziomie. Terapia komórkami*

efektorowymi jest zupełnie nową, dynamicznie rozwijającą się dziedziną, prawdziwym wyzwaniem dla resortu zdrowia i lekarzy – zapewnił prof. Walewski.

Doktor hab. Tomasz Czerw pokrótce omówił historię terapii stosowanych w onkologicznych chorobach krwi, z czasem znajdujących szersze zastosowanie. W latach 90. XX wieku były to przeciwciała monoklonalne, które atakowały komórki nowotworowe, wiążąc cząsteczki na ich powierzchni. W ślad za pierwszym lekiem celowanym – imatynibem, stosowanym w przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL), powstała grupa leków blokujących szlaki metaboliczne w komórce, biorące udział w transformacji nowotworowej. Ich liczba stale się zwiększa. W ostatnich latach nastąpił rozwój terapii komórkowych, zwłaszcza limfocytów autologicznych pobieranych od chorego, z wprowadzaniem poza organizmem pacjenta metodą inżynierii genetycznej genem dla receptora antygeny powszechnie występującego na komórkach nowotworowych. Dzięki temu receptorowi zmieniony limfocyt potrafi rozpoznawać

komórki nowotworowe, a następnie niszczyć je w sposób niezahamowany.

– *Początkowo stosowanie terapii CAR-T przewidywano wcale nie w tych nowotworach, w których okazała się skuteczna. Wymyślono ją dla raka nerki i czerniaka, ale okazało się, że w tych wskazaniach nie działa. Przypadkowo podano ją choremu na ostrą białaczkę limfoblastyczną – i człowiek stojący nad grobem przeżył* – przypomniał prof. Jędrzejczak.

Refundacja

Doktor hab. Anna Czyż analizowała sytuację powstania terapii limfocytami o zmodyfikowanym genetycznie receptorze. Sądzi ona, że jesteśmy dzięki niej świadkami fascynującego przełomu. Metoda CAR-T, popularyzowana w prasie medycznej, i nie tylko, stała się znana. Już wcześniej chorzy prosili hematologów o kierowanie do ośrodków zagranicznych oferujących leczenie CAR-T i lekarze podejmowali takie próby. Od dwóch lat w Polsce toczą się rozmowy na temat wymogów formalnoprawnych warunkujących wprowadzenie komercyjnie dostępnych wersji tej tech-

nologii. Kilka ośrodków jest w trakcie procesu akredytacji, kilka przygotowuje się do niego. Kolejnym etapem będzie zdobycie finansowania. Technologia jest bardzo droga, więc finansowanie musi być ograniczone do leczenia wybranych grup pacjentów, w określonych wskazaniach i sytuacjach klinicznych. – *Podobnie było z finansowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowych – także przełomowej metody leczenia chorób onkohematologicznych. Z upływem lat leki te, wyjściowo bardzo drogie, taniały* – przypomniała dr hab. Anna Czyż.

Minister Maciej Miłkowski także okazał się zwolennikiem tej obiecującej metody. Ale zarazem plan jej finansowania w sytuacji istnienia wielu przełomowych terapii w różnych dziedzinach medycyny uważa za trudny. – *To dopiero początek drogi. Ponieważ skuteczność CAR-T jest wyższa niż terapii standardowych, powinna być ona terapią pierwszego wyboru, chyba że pacjent ma przeciwwskazania* – powiedział minister. – *Aktualnie procedowany wniosek na tę technologię najprawdopo-*



Wiceminister zdrowia Maciej MIŁKOWSKI,
Departament Polityki Lekowej i Farmacji

Jak Ministerstwo Zdrowia zamierza podejść do nowej – jak się wydaje, wspaniale rokującej – immunoterapii CAR-T cells?

Technologia CAR-T ratuje życie, jest zdecydowanie skuteczniejsza niż wszystkie znane terapie w wąskich wskazaniach w onkologii, których dotyczy, przy bardzo wysokiej śmiertelności w tych grupach chorych. Na razie z CAR-T mamy problem formalnoprawny, ponieważ nie jest to lek przygotowany i wyprodukowany dla dużej grupy pacjentów i w związku z tym nie jest dostępny na polskim rynku, a taki jest warunek starania się o refundację. W tym przypadku mamy do czynienia z lekiem przygotowywanym indywidualnie dla każdego chorego. W najbliższej nowelizacji ustawy postaramy się dodać zapis dotyczący podobnych technologii z użyciem inżynierii genetycznej. Co do cen – będziemy negocjowali inne warunki, z uwzględnieniem możliwości użycia instrumentów dzielenia ryzyka. Chcielibyśmy płacić nie za podanie CAR-T, ale za efektywność kliniczną, a płatność dla firm za lek rozłożyć na kilka lat. Oczywiście podział ryzyka polega m.in. na tym, że jeśli lek jest nieskuteczny, to



foto: www.gov.pl

ryzyko całej procedury, w tym przygotowania pacjenta i podania leku, może brać na siebie firma.

Jak Ministerstwo Zdrowia zamierza się odnieść do postulatów specjalistów, że skoro Polska została wyłączona z badań nad CAR-T, to sami będziemy go badać, by stworzyć polską technologię?

Zdaniem naukowców byłoby to możliwe, a temat stworzenia polskiej technologii CAR-T był już podnoszony. Badacze zabiegają w tym celu o jedno – dwa certyfikowane laboratoria. Ma to wielki sens, bo mamy zaplecze naukowe oraz możliwość grantów, np. z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju oraz innych instytucji zajmujących się projektami naukowymi, temat zaś jest rozwojowy, jak cała dziedzina leków immunokompetentnych i terapii opartych na inżynierii genetycznej. Wiele firm farmaceutycznych, widząc w tych technologiach przyszłość onkologii, inwestuje w nie ogromne środki. Przykładem sukcesu jest terapia nusinersenem, polegająca na zastąpieniu uszkodzonego genu SMN1 jego sprawnie działającą kopią, a także terapia genu w okulistyce w dziedzicznej dystrofii siatkówki z powodu mutacji genu RPE65, prowadzącej do utraty wzroku.

limfocyty chimerowe, bo nic innego nie jest skuteczne w tej chorobie.

Jeden na milion

Profesor chwalił też wykazany przez badaczy postęp w leczeniu nowotworów w Polsce. Z publikacji analizującej przeżycia chorych na nowotwory w naszym kraju, przygotowanej na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (rejestr populacyjny, naukowo oceniający zachorowalność i trendy epidemiologiczne), wynika, że w ciągu 10 lat (2006–2016) nastąpił wzrost przeżyć 5-letnich w całej tej grupie – o 5 proc. u kobiet i o 7 proc. u mężczyzn. W onkologii – szpiczaku plazmocytowym i w chłoniakach – wzrost ten wyniósł 10 proc. w skali populacyjnej. – *To bardzo dobry wynik. To, że w warunkach stałego braku środków nastąpił postęp, jest bardzo krzepiące. Może przy wysiłkach*

Ministerstwa Zdrowia pójdziemy jeszcze dalej – zastanawiał się prof. Walewski.

Profesor Jędrzejczak dodał, że ubezpieczenia „dla bogaczy” nie rozwiążą tego problemu. – *Prawdopodobieństwo zachorowania na chorobę wymagającą leczenia komórkami CAR-T jest jak jeden na milion – tłumaczył. – Bogaty człowiek nie będzie płacił co miesiąc składki, by ewentualnie zabezpieczyć sobie finansowanie przez NFZ terapii w cenie 1 mln zł. Gdy spadnie na niego to nieszczęście, wyjmie milion z kieszeni i sfinansuje leczenie. Prawdę mówiąc, takie nieszczęścia częściej spadają na biedaków – dodał prof. Jędrzejczak. Podkreślił też, że zastosowanie terapii CAR-T nie kończy leczenia: – *Chory pozbawiony limfocytów B wymaga przetaczania immunoglobulin co 3 tygodnie. Te dodatkowe koszty trzeba uwzględnić. Na końcu jest życie pacjentów, dla których nie ma innej opcji leczenia.**

Polskie CAR-T?

Doktor hab. Tomasz Czerw zastanawiał się nad dostępnością CAR-T w przyszłości. Polskie ośrodki są w trakcie certyfikacji dotyczących tych komercyjnie dostępnych obecnie produktów. Warto byłoby je na początek dostarczać w formule *non profit*, przydałby się też program pilotażowy finansowany ze środków publicznych. Możliwe jest też ich wytwarzanie w laboratoriach ośrodków uniwersyteckich, podobnie jak preparowane są w nich komórki do przeszczepiania szpiku. Byłby to drugi i tańszy kanał dostępności CAR-T.

Ekspert uważa, że alternatywnym rozwiązaniem mogą być genetycznie zmodyfikowane limfocyty wytwarzane w ramach badań klinicznych przez ośrodki naukowo-badawcze przy uniwersytetach medycznych. ■

dobniej będzie wymagał znowelizowania ustawy refundacyjnej, która nie przewiduje technologii dla indywidualnego pacjenta, jaką jest CAR-T – zaznaczył.

Minister przypomniał o stałych aktualizacjach listy leków refundowanych i o jej spektakularnym wzbogaceniu 1 lipca, obiecał też jej poszerzenie o kolejne pozycje. – *Często są to leki dla 100–200 pacjentów, a 15 mln to najmniejszy koszt programu dla nich – powiedział.*

Profesor Walewski w kontekście listy refundacyjnej wspominał o skali osiągnięć w zakresie dostępności leków oraz o skali potrzeb: – *W raku płuca chorzy mają dostęp do leczenia celowanego na poziomie światowym – 10 lat temu w ogóle nie było leczenia celowanego tej choroby, tylko chemioterapia oparta na iperycie gazowym. W hematologii w szpiczaku jesteśmy bliżej niemal optymalnej opcji terapeutycznej dla pacjenta. W PBL, najczęstszej chorobie hematologicznej, jest duża skala potrzeb – wielu pacjentów jest opornych na leczenie standardowe, bez wskazań cytogenetycznych. Także chorzy na chłoniaki czekają na*

Komentarz

prof. dr hab. n. med. Sebastian GIEBEL

Najbardziej zaawansowaną formą immunoterapii jest technologia CAR-T cells, czyli limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym. W technologii CAR-T cells wykorzystuje się komórki układu odpornościowego pacjenta – limfocyty T, najbardziej zaawansowaną jego broń. By skłonić uśpione limfocyty T wyłowione z krwi pacjenta do podjęcia walki przeciwko nowotworowi, w laboratorium poddaje się je 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 dożylniej 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 bez powodzenia co najmniej dwiema liniami standardowej terapii, to populacja negatywnie wyselekcjo-



foto: Grzegorz Celejewski / AG

wana, z szansą na przeżycie zaledwie kilkumiesięczne. 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. Technologia CAR-T jest ekskluzywna niemal 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*. 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 umożliwia leczenie praktycznie każdej choroby nowotworowej za pomocą stworzonego metodami 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 elitarne ośrodki są w stanie ją stosować.