



Honorowy Patronat Ks. Kardynała Kazimierza Nycza

Postęp terapeutyczny – szansa dla pacjentów. Wyzwanie dla systemu. Perspektywa czasu pandemii COVID-19

Debata Medycznej Racji Stanu

23 kwietnia 2021, godz. 12.00 – 15.15, online

Informacja prasowa

Postęp wiedzy medycznej przyniósł w ostatnich latach nowe, bardziej skuteczne technologie medyczne, co poprawiło możliwości leczenia chorych. Jak ważny jest postęp w medycynie pokazała pandemia COVID-19 – przez rok stworzono trzy rodzaje szczepionek przeciwko koronawirusowi: szczepionki mRNA, w których wykorzystuje się sekwencję kwasu RNA, szczepionki wektorowe bazujące na fragmentach innych wirusów, a także szczepionki podjednostkowe, które w swoim składzie zawierają oczyszczone białka wirusowe. Jednocześnie trwają intensywne prace nad wynalezieniem leków stosowanych w leczeniu COVID-19.

Skuteczne leczenie pacjentów z wykorzystaniem nowoczesnych terapii stwarza szanse na wyleczenie lub życie z chorobą, owocuje mniejszą liczbą powikłań i ciężkich stanów, co przekłada się na wyższą jakość życia chorych. W latach 2013-2020 Europejska Agencja Leków dopuściła do obrotu łącznie 284 produkty lecznicze z nowymi substancjami czynnymi.¹ Nowe terapie przeciwnowotworowe stanowiły 30% wszystkich nowych leków. Liczba wprowadzanych nowych substancji jest mocno zróżnicowana w zależności od typu nowotworu – najwięcej terapii zarejestrowano w raku płuca (21 proc. rejestracji), białaczkach (9 proc.), raku piersi, czerniaku i szpiczaku plazmocytowy. W latach 2017-2019 nowe substancje czynne trafiały do refundacji w Polsce średnio 3,5 roku po centralnej rejestracji przez EMA, przy czym w 2019 roku proces ten przyspieszył. Od 2018 roku nowe molekuły stosowane w onkologii (w sumie 16) stanowiły około jedną czwartą wszystkich nowo finansowanych leków na wszystkich listach.² W pozostałych dziedzinach medycyny także pojawiły się przełomowe terapie. W cukrzycy refundowane są nowoczesne insuliny, flozyny i inkretyny. W neurologii refundowana jest trombektomia mechaniczna, nowoczesne terapie stwardnienia rozsianego (SM), padaczki, choroby Parkinsona oraz rdzeniowego zaniku mięśni (SMA). W psychiatrii weszły na rynek medyczny leki długodziałające w schizofrenii i nowe leki w depresji. Leki biologiczne - produkowane metodą inżynierii

¹ <https://www.ema.europa.eu/en>

² <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2020/08/raport-onkologia-0826.pdf>

genetycznej i biologii molekularnej stanowią nowoczesną metodę leczenia w dermatologii, reumatologii, gastroenterologii, onkologii, neurologii oraz innych dziedzinach.

Przełomem w medycynie są produkty lecznicze terapii zaawansowanej (ATMP). Są to leki stosowane u ludzi oparte na genach, komórkach lub tkankach. Stwarzają one nowe możliwości leczenia chorób i urazów. ATMP można podzielić na trzy główne typy. Pierwszy, to leki stosowane w terapii genowej: zawierają geny, które prowadzą do efektu terapeutycznego, profilaktycznego lub diagnostycznego. Działają poprzez wprowadzenie do organizmu „rekombinowanych” genów, zwykle w celu leczenia różnych chorób, w tym zaburzeń genetycznych, raka lub chorób przewlekłych. Rekombinowany gen to odcinek DNA, który jest tworzony w laboratorium, łącząc DNA z różnych źródeł. Drugi typ to terapie komórkami somatycznymi: zawierają komórki lub tkanki, którymi manipulowano w celu zmiany ich cech biologicznych lub komórki lub tkanki nieprzeznaczone do wykorzystania w tych samych podstawowych funkcjach w organizmie. Mogą być używane do leczenia, diagnozowania lub zapobiegania chorobom. Trzeci typ to leki wytwarzane metodami inżynierii tkankowej: zawierają komórki lub tkanki, które zostały zmodyfikowane w celu naprawy, regeneracji lub zastąpienia tkanki ludzkiej. Ponadto niektóre ATMP mogą zawierać jeden lub więcej wyrobów medycznych stanowiących integralną część leku, które określa się jako połączone ATMP. Przykładem tego są komórki osadzone w biodegradowalnej macierzy lub rusztowaniu. Za ocenę jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ATMP) oraz śledzenie postępu naukowego w tej dziedzinie odpowiedzialny jest Komitet ds. Terapii Zaawansowanych (CAT) Europejskiej Agencji Leków (EMA).³

Idea medycyny personalizowanej opiera się na zastosowaniu kryteriów molekularnych do doboru właściwej strategii terapeutycznej dla właściwego pacjenta we właściwym czasie i/lub na określeniu molekularnych predyspozycji do konkretnej choroby u konkretnej osoby, w celu podjęcia właściwych działań prewencyjnych we właściwym czasie. Dynamiczny rozwój tego nowego podejścia terapeutycznego jest bezpośrednio związany ze skokowym postępowaniem badań nad genetyką człowieka w ostatniej dekadzie. Zastosowanie kryteriów molekularnych umożliwia podział pacjentów na podgrupy – podobne pod względem charakterystyki genetycznej – w ramach jednej jednostki chorobowej. Medycyna personalizowana oznacza więc więcej metod leczenia dostosowanych do indywidualnych cech pacjenta i jego choroby. Chodzi o dostosowanie terapii określonej choroby do konkretnego pacjenta. Wiedząc, na co jest chory i czym go leczyć, w zależności od uwarunkowań genetycznych możemy to leczenie zmodyfikować, zmieniając np. lek lub jego dawkę w oparciu o profil molekularny danego pacjenta. W ten sposób eliminowany jest dobór leczenia metodą „prób i błędów”. Ewolucyjnie następuje zmiana paradygmatu z leczenia jednym rodzajem terapii całej populacji (one size fits all) na leczenie personalizowane.⁴

Aby zapewnić pacjentom dostęp do innowacyjnych i przystępnych cenowo leków w listopadzie 2020 r. Komisja Europejska przyjęła strategię farmaceutyczną dla Europy. Strategia stanowić będzie kluczowy element procesu budowy silniejszej Europejskiej Unii Zdrowotnej i pomoże stworzyć odporny na kryzys unijny system farmaceutyczny dostosowany do przyszłych wyzwań. W strategii przedstawiono konkretne działania mające na celu zapewnienie dostępności i przystępności cenowej leków. Będzie

³ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies-marketing-authorisation>

⁴ <http://pkmp.org.pl/strona/czym-jest-medycyna-personalizowana>

ona wspierać innowacje skoncentrowane na pacjencie oraz uwzględni zmiany cyfrowe i technologiczne. Strategia farmaceutyczna dla Europy ma cztery główne cele:

- zapewnienie pacjentom dostępu do przystępnych cenowo leków oraz zaspokojenie aktualnych potrzeb medycznych (np. w dziedzinie oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, nowotworów, chorób rzadkich)
- wspieranie konkurencyjności, innowacyjności i zrównoważonego charakteru unijnego przemysłu farmaceutycznego oraz sprzyjanie opracowywaniu bezpiecznych, skutecznych i bardziej ekologicznych leków wysokiej jakości
- wzmocnienie mechanizmów służących zapewnieniu gotowości na wypadek sytuacji kryzysowych i reagowania na tego rodzaju sytuacje oraz zagwarantowanie bezpieczeństwa dostaw
- zapewnienie silnej pozycji UE na arenie międzynarodowej poprzez promowanie wysokich standardów jakości, skuteczności i bezpieczeństwa

Strategia stanowi odpowiedź na długoterminowe wyzwania, z których część została spotęgowana przez kryzys związany z COVID-19. Kryzys związany z pandemią COVID-19 pokazał, że UE musi mieć pewność, że leki – w tym szczepionki – są dostępne w każdych okolicznościach.⁵ W Polsce celem Polityki Lekowej Państwa 2018–2022 jest zapewnienie pacjentom szerokiego dostępu do skutecznych i bezpiecznych leków oraz przejrzystego i racjonalnie działającego systemu refundacji leków. W tym procesie powinny być realizowane zasady: równości w dostępie i przystępność najpotrzebniejszych leków; jakość, bezpieczeństwo i skuteczność wszystkich leków oraz promowanie efektywnego kosztowo użycia leków przez pracowników służby zdrowia i pacjentów. Będzie to prowadzić do systematycznej poprawy stanu zdrowia populacji.⁶

Proponowane zagadnienia do dyskusji:

- Kiedy będzie lek na COVID-19?
- Szczepienia przeciw COVID-19, mRNA nie tylko w wirusologii?
- HCV, HPV – wirusy pokonane?
- ATMP – terapie przyszłości?
- Nowoczesna diagnostyka;
- Terapie szyte na miarę – personalizacja leczenia;
- Terapie ograniczone w czasie;
- Nowe formy podania leków;
- Terapie biologiczne;
- Nowoczesne leczenie psychiatryczne – dobrodziejstwo czasu pandemii;
- Skuteczne metody przeciwdziałania epidemii otyłości i jej powikłaniom.

Poniżej przedstawiono wybrane wyzwania terapeutyczne oraz propozycje rozwiązań systemowych w zakresie optymalizacji opieki medycznej nad chorymi na nowotwory lite oraz nowotwory krwi, zakażeń wirusem cytomegalii, HPV, HCV i SARS-CoV-2 oraz chorymi na depresję i schizofrenię.

Terapie w onkologii i onkohematologii

⁵ https://ec.europa.eu/poland/news/201125_pharma_pl

⁶ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rada-ministrow-przyjela-dokument-polityka-lekowa-panstwa-20182022>

Terapia CAR-T skierowana na leczenie m.in. pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL)

Chłoniaki to choroby nowotworowe wywodzące się z komórek tkanki chłonnej, charakteryzujące się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B. Przeżycie chorych z DLBCL bez skutecznego leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Początek choroby zwykle obejmuje pojedynczy region węzłowy lub pozawęzłowy, ale nieleczona szybko szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych do odległych węzłów chłonnych i innych narządów. Standardem postępowania u większości chorych na DLBCL jest zastosowanie immunochemioterapii, lub alternatywnej chemioterapii. Immunochemioterapia pozwala u większości pacjentów (ok. 65%) uzyskać całkowitą remisję choroby. Niestety chorzy z pierwotną opornością na ten schemat leczenia, lub ci u których wystąpił nawrót choroby mają złe rokowania. W takim przypadku najczęściej stosuje się wysokodawkową chemioterapię z przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych (auto-HSCT). Losy pacjentów w trzeciej i kolejnej linii leczenia, analizowane były w badaniu SCHOLAR-1. Wyniki wskazują, że uzyskanie obiektywnej odpowiedzi jest możliwe jedynie u 26% z tych pacjentów, a całkowitą remisję uzyskano tylko u 7% z nich. Mediana całkowitego przeżycia wynosi w tej populacji 6,3 miesiąca. Z uwagi na bardzo złe rokowanie w tej grupy chorych, koniecznym wydaje się zaproponowanie leczenia ratunkowego. Takim schematem i jednocześnie nową nadzieją dla pacjentów jest terapia CAR-T, polegająca na pobraniu od pacjenta jego własnych limfocytów T, które są następnie genetycznie modyfikowane w warunkach ex vivo metodą transdukcji retrowirusowej w celu uzyskania ekspresji chimerowego receptora antygenowego (ang. chimeric antigen receptor, CAR). Otrzymane w ten sposób limfocyty CAR-T anti-CD19 są następnie namnażane i z powrotem wprowadzane do organizmu pacjenta za pomocą pojedynczej infuzji dożylniej. Teraz mogą już one rozpoznawać i eliminować docelowe komórki nowotworowe prezentujące antygen CD19. Skuteczność terapii CAR-T jest niewspółmiernie wyższa niż dotychczas stosowane leczenie. To szansa dla chorych, którzy stracili już nadzieję.

Nie ma wątpliwości, że CAR-T należy do największych przełomów w hematologii ostatnich lat, gdyż terapia diametralnie zmienia podejście do postępowania z pacjentem i daje niespotykane dotychczas efekty, tam gdzie dotychczasowa medycyna była bezsilna. Również czas leczenia jest wyjątkowo krótki - zamiast cyklicznej, wyniszczającej organizm pacjenta chemioterapii, mamy do czynienia z pojedynczą procedurą (jeden 30-minutowy wlew).

Utarło się przekonanie, że CAR-T to jeden schemat terapeutyczny i nie ma znaczenia, który produkt zostanie zastosowany w praktyce klinicznej. W rzeczywistości, pomimo zbliżonego schematu działania istnieją znaczące różnice pomiędzy zarejestrowanymi lekami, zarówno pod względem ich wytwarzania, jak i skuteczności terapeutycznej. Fakt ten został szczegółowo opisany w literaturze fachowej, co zostało podkreślone w opiniach Rady Przejrzystości i rekomendacjach Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowanych w trakcie oceny produktów CAR-T na zlecenie Ministra Zdrowia.

Pierwsi polscy pacjenci uzyskali już możliwość leczenia tą innowacyjną metodą na przełomie 2019 i 2020 roku, a wyniki leczenia są bardzo dobre. Terapie te udostępnione zostały przez jedną z dwóch firm, które do tej pory zarejestrowały leczenie na terytorium Unii Europejskiej. Niestety indywidualne darowizny producenta nie mogą zagwarantować dostępu do leczenia wszystkim potrzebującym

pacjentom. Taki efekt może odnieść jedynie wpisanie terapii do koszyka świadczeń gwarantowanych, a to się jeszcze nie stało. Polska należy wciąż do nielicznej już grupy krajów Unii Europejskiej, w których CAR-T nie jest stosowane w praktyce klinicznej, gdyż leki te wciąż nie są w naszym kraju finansowane, skutkiem czego Polscy pacjenci nie mają do nich dostępu. Pomimo starań ekspertów hematologicznych proces refundacyjny dedykowany technologiom CAR-T wciąż trwa. W ubiegłym roku grupa polskich ekspertów pod przewodnictwem Konsultant Krajowej w dziedzinie Hematologii opracowała i złożyła do Ministra Zdrowia adekwatny projekt programu polityki zdrowotnej, który miał na celu wprowadzenie CAR-T do polskich szpitali, zabezpieczając jednocześnie wszystkie aspekty specyfiki tej procedury. Niestety z przyczyn formalnych projekt ten został odrzucony przez Ministerstwo Zdrowia. W miejsce proponowanego programu polityki zdrowotnej Ministerstwo zdecydowało się na klasyczną ścieżkę polegającą na wdrożeniu adekwatnego programu lekowego. Przedmiotowe wnioski refundacyjne zostały złożone i są procedowane. W pierwszym kwartale bieżącego roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zakończyła ocenę przedłożonej dokumentacji a Prezes AOTMiT opublikował stosowne rekomendacje, co otwiera ostatni element procesu refundacyjnego – negocjacje warunków finansowania przez Komisję Ekonomiczną. Zgodnie z obowiązującymi terminami uruchomienie programu lekowego dla CAR-T w DLBCL wydaje się być możliwe w ramach lipcowego wykazu refundacyjnego.

Mówiąc o przyszłym finansowaniu CAR-T w Polsce nie sposób nie wspomnieć o nowej procedurze, która weszła w życie pod koniec ubiegłego roku, na mocy Ustawy o Funduszu Medycznym. Ustawa ta powołała odrębny, dedykowany fundusz w ramach którego finansowane będą w Polsce technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności. Bez wątplenia terapia CAR-T spełnia te kryteria. Zgodnie z wymogami ustawy, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowała i opublikowała w lutym 2021 pierwszy wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, niestety nie znalazła się na nim żadna z terapii CAR-T. Przyczyny tego faktu należy upatrywać w ograniczeniach proceduralnych. Zgodnie z ustawą w wykazie mogły bowiem znaleźć się tylko leki dopuszczone do obrotu w ramach unijnej procedury centralnej po 1-szym styczniu 2020 r. Co za tym idzie, terapie CAR-T zarejestrowane do leczenia DLBCL, nie mogły zostać tym wykazem objęte, gdyż EMA zarejestrowała je dużo wcześniej. Na domiar złego w pierwszym wykazie terapii innowacyjnych AOTMiT uwzględnił tylko leki zarejestrowane nie później niż 26 listopada 2020 roku, a więc do dnia wejścia w życie przedmiotowej ustawy. Efektem tak przyjętych kryteriów, również nowa terapia CAR-T dedykowana pacjentom z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, ang. Mantle Cell Lymphoma), a dopuszczona do obrotu przez Komisję Europejską w grudniu 2020, nie została poddana ocenie i nie mogła być objęta pierwszym wykazem. Kolejny wykaz spodziewany jest prawdopodobnie w następnym roku, więc jeśli Minister Zdrowia nie podejmie decyzji o pilnym uzupełnieniu pierwszego wykazu o leki zarejestrowane do końca 2020 roku, również pacjenci z MCL nie uzyskają dostępu do CAR-T w najbliższych 12 miesiącach.

W świetle powyższego pozostaje liczyć, że mając na względzie powyższe ograniczenia wynikające z zapisów ustawy o Funduszu Medycznym, Minister Zdrowia zdecyduje się na pilne zlecenie AOTMiT uzupełnienia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, aby umożliwić dostęp do terapii CAR-T w MCL. W przypadku terapii DLBCL liczymy natomiast na pilne dokończenie trwających obecnie procesów refundacyjnych związanych z wdrożeniem programu lekowego dla CAR-T w tym wskazaniu i udostępnieniu leczenia oczekującym pacjentom już w lipcu 2021 roku.

Opublikowane w New England Journal of Medicine wyniki międzynarodowych badań klinicznych ELIANA i JULIET, które stały się podstawą do rejestracji tisagenlecleucelu u dzieci, młodych dorosłych

i dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) potwierdziły, że pojedyncza infuzja CAR-T prowadziła do uzyskania w tej grupie chorych istotnego wydłużenia przeżycia oraz wysokiego (>50% w ALL i ok. 40% w DLBCL) odsetka trwałych remisji. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, potwierdzając trwałość efektu terapeutycznego. CAR-T jest ogromnym przełomem nie tylko w zakresie medycyny, ale też dostosowania prawa do nowego typu terapii – produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Leki zawierające CAR-T wytyczają nowe interpretacje przepisów oraz powodują konieczność wprowadzenia specjalnych zasad dla terapii spersonalizowanych. Pomimo iż rozporządzenie w sprawie terapii zaawansowanych zaczęło obowiązywać w 2008 r. dopiero rok 2020 stał się rokiem, kiedy prawo odpowiedziało na rozwój medycyny w zakresie możliwości finansowania ze środków publicznych tego typu przełomowych terapii. Terapia tisagenlecleucel otwiera zatem w polskiej refundacji nowy rozdział, dotyczący między innymi takich kwestii jak składanie oświadczeń o gotowości technologicznej do wytworzenia leku ATMP, monitorowania terapii czy wytwarzania i dostaw do świadczeniodawców spersonalizowanego leku. Ponadto, odwołując się do przepisów ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z 12 maja 2011 roku, możemy zauważyć, iż obowiązujące już dziś regulacje prawne, w tym przesłanki refundacyjne, umożliwiają zapewnienie dostępu finansowanego ze środków publicznych do tych terapii przy zachowaniu transparentności procesu decyzyjnego. Jednocześnie, przepisy ustawy refundacyjnej m.in. w zakresie programów lekowych, oceny HTA, negocjacji cenowych z Komisją Ekonomiczną oraz możliwości zawierania instrumentów dzielenia ryzyka zabezpieczają w pełni interes płatnika publicznego. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi oraz przewidywaniami ekspertów szacowana populacja pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T w skali roku wynosi pomiędzy 10 a 15 chorych we wskazaniu ALL oraz pomiędzy 50 a 100 chorych we wskazaniu DLBCL. Produkt leczniczy tisagenlecleucel jest refundowany ze środków publicznych w 17 krajach Unii Europejskiej. Należy pokreślić fakt refundacji publicznej tej terapii w krajach o zbliżonym PKB do Polski, takich jak: Czechy, Chorwacja, Słowenia, Grecja, Portugalia i Rumunia.

Doceniając wartość kliniczną oraz perspektywę rozwoju CAR-T, Agencja Badań Medycznych (ABM) rozpoczęła realizację programu mającego na celu opracowanie i wprowadzenie do Polski tej terapii na szeroką skalę. Dofinansowanie przekazane przez ABM ma umożliwić prowadzenie badania klinicznego przez wielośrodkowe konsorcjum, opracowanie lokalnego produktu i w efekcie powszechne jego stosowanie w polskim systemie ochrony zdrowia. Należy jednak pamiętać, że rekomendacje krajów posiadających duże doświadczenie w CAR-T (np. Izrael) wskazują, że opracowanie lokalnego produktu zajmuje co najmniej trzy lata, a w niektórych przypadkach proces ten może znacząco się wydłużyć. Dodatkowo, zgodnie z obowiązującymi przepisami produkt leczniczy musi zostać zarejestrowany w procedurze centralnej. Optymalnym rozwiązaniem wydaje się zatem wykorzystanie istniejących produktów komercyjnych w zarejestrowanych wskazaniach przy jednoczesnym przeznaczeniu środków na rozwój lokalnej terapii CAR-T w kierunkach badawczych, dla których nie istnieje jeszcze żadna terapia dostępna na platformie komercyjnej. Tym samym w oczekiwaniu długoterminowych efektów konkursu ABM wydaje się, że na dzień dzisiejszy optymalnym sposobem zaadresowania niezaspokojonych potrzeb pacjentów hematoonkologicznych jest dostęp do zarejestrowanych produktów komercyjnych CAR-T w ramach programów lekowych NFZ.⁷

⁷ [KBSB position paper U7.pdf \(innowo.org\)](#)

Terapia wenetoklaksem przewlekłej białaczki limfocytowej

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest wolno postępującym nowotworem krwi, powstającym w wyniku mutacji komórki z jednego rodzaju limfocytów, zwanych limfocytami B. Jest najczęstszą postacią białaczki i odpowiada za około jedną trzecią nowych rozpoznań białaczki w UE.^{8,9} PBL jest uważana za chorobę nieuleczalną i staje się trudniejsza do leczenia za każdym razem, gdy powraca.^{10,11}

Jednym z celów terapii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową jest uniknięcie powstania opornych na leczenie komórek nowotworowych. Aby osiągnąć ten cel już w pierwszej linii leczenia należy zastosować leczenie przeciwnowotworowe, które pozwala na zmniejszenie lub eradykację komórek nowotworowych we krwi. Dzięki temu pacjent może żyć bez objawów choroby przez wiele lat. W 2019 roku decyzją Ministra Zdrowia pacjenci z oporną i nawrotową postacią PBL otrzymali dostęp do przełomowej terapii skojarzonej wenetoklaksu z rytuksymabem w drugiej linii leczenia przy szybkim nawrocie choroby, zyskując tym samym dostęp do pierwszego innowacyjnego i wolnego od chemii leczenia, które ma określony czas podawania – 2 lata. Dodatkowo, od stycznia 2021 r. pacjenci z PBL mają także dostęp do terapii ibrutynibem, zarówno w przypadku braku możliwości zastosowania terapii wenetoklaksu z rytuksymabem, jak i po leczeniu tym schematem. Pacjenci z PBL, którzy obciążeni są licznymi chorobami współistniejącymi wymagają leczenia celowanego, które pozwoli na precyzyjną eliminację komórek nowotworowych przy zachowaniu dobrego stanu ogólnego. W chwili obecnej posiadają dostęp do innowacyjnej terapii w drugiej linii, jednakże w pierwszej linii mają dostęp jedynie do leczenia z wykorzystaniem chemioimmunoterapii, która poprzez swoje działanie ogólnoustrojowe prowadzi do znacznego osłabienia organizmu.

Wiosną 2020 roku zarejestrowano kolejną terapię wolną od chemioterapii z ograniczonym do 1 roku czasem podawania – terapia lekiem wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem uzyskała pozytywną decyzję Komisji Europejskiej o rejestracji do stosowania u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (decyzja KE z 9 marca 2020 r.). Leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem w pierwszej linii pozwala na uzyskanie głębokich odpowiedzi mierzonych rzeczywistym zmniejszeniem lub całkowitą eradykacją komórek nowotworowych we krwi (negatywizacja choroby resztkowej, uMRD). W konsekwencji terapia pacjenta ograniczona jest wyłącznie do 1 roku i wpływa na długi czas wolny od progresji po zakończeniu leczenia¹². Jest to nie tylko korzyść dla pacjenta, który po roku zostaje uwolniony od leczenia, ale także płatnika w postaci przewidywalnych kosztów terapii pacjenta z PBL oraz oszczędności związanych z odsuwaniem w czasie kolejnych terapii. Jednocześnie terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem została uznana za tzw. terapię dominującą, co oznacza, że pozwala leczyć skuteczniej i taniej niż obecnie stosowany standard (chlorambucyl + obinutuzumab) w perspektywie całego życia pacjenta z PBL. Ponadto pacjenci z PBL obciążeni i leczeni także na inne choroby współistniejące mają wyższe ryzyko interakcji między lekowych, podczas gdy ich

⁸ National Cancer Institute. (2015) Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®). [ONLINE] Dostęp: 08.2018.

⁹ Wendtner CM, et al. Chronic lymphocytic leukemia. (2012) Onkopedia guidelines 2012. [ONLINE]. Dostęp: 9.08.2018.

¹⁰ Itchaki G, Brown JR. The potential of venetoclax (ABT-199) in chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2016;7(5):270–287.

¹¹ Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, i in. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 (suppl 5):v78-v84.

¹² Decyzja wykonawcza komisji z dnia 9.3.2020 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2018)7878 (final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Venclyxto - wenetoklaks”. Źródło:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200309147463/dec_147463_pl.pdf (dostęp 14.10.2020 r.)

wystąpienie obniża skuteczność poszczególnych terapii i zmniejsza bezpieczeństwo pacjenta. W takiej sytuacji możliwość zastosowania u pacjentów z PBL terapii, która jest ograniczona w czasie stanowi dodatkową korzyść.

Istnieje niezaspokojona potrzeba zapewnienia tej grupie pacjentów leczenia celowanego wolnego od chemioterapii i ograniczonego w czasie, które działając precyzyjnie na komórki nowotworowe ograniczy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Udostępnienie kolejnej innowacyjnej terapii określonej w czasie pozwoli na podniesienie standardu opieki nad pacjentami z PBL, którzy leczeni będą zgodnie z najnowszymi międzynarodowymi wytycznymi. Obecne wytyczne coraz częściej odzwierciedlają trend przesuwania innowacyjnych terapii już do pierwszych linii leczenia, zamiast traktowania ich jako terapii ostatniej szansy – pokazują to najnowsze wytyczne europejskie ESMO¹³, które rekomendują zastosowanie terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem już w pierwszej linii leczenia u pacjentów z PBL. Taką samą rekomendację wprowadziły na początku 2021 r. wytyczne amerykańskie (NCCN). Terapia skojarzona wenetoklaksu z obinutuzumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest rekomendowana przez agencje HTA na świecie: brytyjski NICE, australijski PBAC, kanadyjski CADTH. Wszystkie uznały, że roczna terapia pozwala na leczenie skuteczniej i taniej.

Terapia szpiczaka plazmocytozowego daratumumabem w postaci podskórnej

Szpiczak plazmocytozowy jest nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego, wywodzącym się z dojrzałych komórek układu odpornościowego, nazywanych plazmocytami. Choroba charakteryzuje się postępującym rozprzestrzenianiem się zmienionych nowotworowo plazmocytów w szpiku kostnym i osłabieniem struktury kości, zwłaszcza kręgosłupa, żeber, mostka, miednicy i czaszki. Obok inwalidztwa związanego z uszkodzeniem kości, następstwem rozwoju choroby jest osłabienie czynności krwiotwórczej szpiku, uszkodzenie nerek i skłonność do zakażeń.¹⁴ W 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego. Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014-2015. Nowotwór coraz częściej dotyczy ludzi w wieku produkcyjnym. W Polsce leczenie szpiczaka mnogiego to nadal duże wyzwanie. Na świecie co roku pojawia się kilka przełomowych innowacji – szczególnie dla pacjentów którzy mają już oporność na dotychczasowe leczenie lub cierpią na nawrotowego szpiczaka. Te nowe metody postępowania mogą znacząco poprawić wyniki leczenia i jakość życia pacjentów. Szczególnie kolejne linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego są obecnie w polskim programie lekowym suboptymalnie zaopatrzone jeśli chodzi o leki innowacyjne.

Daratumumab w postaci podskórnej jest dogodną formą podania (zarówno dla pacjenta, jak i lekarza), przy takim samym profilu skuteczności i istotnie lepszej tolerancji leku. Jest to również bardzo ważne w dobie pandemii COVID. Dzięki stosowaniu daratumumabu w postaci podskórnej odnotowuje się czterokrotne zmniejszenie częstości działań niepożądanych związanych z podaniem leku - 11% dla postaci podskórnej vs. 45% dla postaci dożylniej. Skrócenie czasu podawania leku, przekłada się na możliwości zaopiekowania przez ośrodek kliniczny większą liczbą pacjentów w danym dniu w szpitalu, a dla pacjenta skraca czas pobytu w placówce na podanie leku 3-5 min (postać podskórna) vs 3,5 – 7 godz. (postać dożylna). Skutkuje to oszczędnościami systemowymi (podania ambulatoryjne w miejsce hospitalizacji, brak konieczności korzystania z dni wolnych z pracy przez pacjenta).

¹³ <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia>

¹⁴ <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/szpiczak-plazmocytowy>

Ibrutynib w terapii chłoniaka z komórek płaszczka

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, Mantle Cell Lymphoma) jest rzadkim nowotworem krwi, który u większości chorych przebiega w agresywnej formie i kończy się niemal pewnym nawrotem choroby. Nawrót choroby wiąże się z bardzo złym rokowaniem oraz krótkim okresem przeżycia pacjenta. O ile leczenie nowo rozpoznanych pacjentów jest względnie dobrze wystandaryzowane i pozwala uzyskać odpowiedź, o tyle fakt nawrotu zawsze oznacza bardzo złe rokowanie – z medianą przeżyć całkowitych (OS) rzędu 1-2 lat. Dotychczas nie było skutecznych opcji terapeutycznych w tej grupie chorych, czas odpowiedzi na leczenie ograniczał się do kilku miesięcy, a dowody pochodziły z nielicznych badań wątpliwej jakości. Stąd nie ma standardowego postępowania w nawrocie.

Zastosowanie ibrutynibu wykazuje przełomową skuteczność w nawrocie chłoniaka z komórek płaszczka, na tle dotychczasowych terapii – odpowiednio 4-5 mies. czasu bez progresji choroby po zakończonym leczeniu (PFS) oraz 1-2 lat przeżyć całkowitych (OS). Ogółem na terapii ibrutynibem odpowiada 77% pacjentów, z których 23% uzyskuje odpowiedź całkowitą na leczenie (CR) - 33% u chorych leczonych w pierwszym nawrocie, a 16% leczonych w kolejnych nawrotach. W grupie leczonych przeżycie bez progresji - mediana 15,6 mies. (50% pacjentów), a w grupie leczonej wcześniej jednym schematem to aż 25,4 mies. (>1 linii – 12,1 mies.). Całkowite przeżycie (OS, mediana) wyniosło 30,3 mies. w całej grupie badanych, a w grupie leczonej wcześniej jednym schematem, aż 42,1 mies. (>1 linii 22,1 mies.). Po progresji na ibrutynibie istnieje możliwość skutecznego leczenia schematami chemioimmunoterapii. Powyższe wyniki uzyskano na podstawie badań długookresowych - 3,5 roku obserwacji, na dużej grupie pacjentów oraz potwierdzono je danymi skuteczności praktycznej. Terapia ibrutynibem manifestowała się korzystnym profilem bezpieczeństwa - jedynie 17% chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych (w długiej obserwacji klinicznej). Ibrutynib jest podawany doustnie, bez konieczności hospitalizacji pacjenta, co jest szczególnie istotne w czasie pandemii COVID-19. W obecnej sytuacji epidemii COVID w Polsce, szczególnie istotne jest bezpieczeństwo pacjenta i ograniczenie liczby wizyt w szpitalu. Lek podawany doustnie, a takim jest ibrutynib, w pełni odpowiada na obecne potrzeby pacjentów, zarówno te wynikające z ich stanu klinicznego, jak również wymogi organizacyjne. Podawanie leku w domu wzmacnia poczucie bezpieczeństwa pacjenta i jego motywację do leczenia, gdyż nie ogranicza jego aktywności społecznej i zawodowej. Duża część pacjentów stosuje z pozytywnym skutkiem leczenie ibrutynibem w ramach RDTL. Jednak zmiana sytuacji prawnej (wprowadzona ustawą o funduszu medycznym) znacząco utrudniła dostęp do terapii, wynikający zarówno z ograniczeń finansowych (wprowadzony limit finansowania), jak również administracyjnych (zmniejszona liczba ośrodków).

Terapia raka płuca

W Polsce co roku z powodu raka płuc umiera ok 23 tys. osób. Liczba zgonów jest bardzo zbliżona do liczby zachorowań.¹⁵ Wskaźnik przeżyć pięcioletnich u pacjentów z rakiem płuca w Polsce sięga ok 14%. Plasuje to Polskę na 17 miejscu w Europie (na 26 krajów), a ranking nie poprawił się istotnie na przestrzeni wielu lat. Ma na to wpływ zbyt długa ścieżka pacjenta oraz rozproszona i niewystarczającej jakości diagnostyka. Problem ten, istniejący już wcześniej, pogłębił się z powodu pandemii. Pacjenci z grupy FB Rak płuca alarmują, że w czasie pandemii już nie 63, ale ponad 80 osób dziennie traci życie z powodu tej choroby. W Narodowej Strategii Onkologicznej rak płuca został zaliczony do priorytetów polskiej onkologii. Zapowiedziano wprowadzenie standardów, polepszenie diagnostyki, uruchomienie lung cancer unit'ów, uruchomienie badań przesiewowych. Prace ciągnące

¹⁵ Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/>

się od wielu lat są ciągle jednak na etapie pilotaży, uzgodnień. Tymczasem zgony z powodu raka płuca to niemal 25 % wszystkich zgonów nowotworowych. Dlatego to właśnie rak płuca będzie miał największy wpływ na ogólny wskaźnik przeżyć pięcioletnich. Zgodnie z raportem z 2020 r. przygotowanym przez IQVIA pt. „Patients W.A.I.T Indicator Survey” Polska jest krajem o najdłuższym okresie oczekiwania i najniższym dostępie do nowoczesnego leczenia w onkologii.¹⁶ Na dodatek pomimo wprowadzenia od 2018 r. do refundacji nowoczesnych leków, zgodnie z danymi NFZ, zdecydowanie za mało pacjentów korzysta z tych terapii. Immunoterapia w IV stopniu zaawansowania raka płuca jest stosowana tylko u 25-30% pacjentów, z tych którzy teoretycznie się kwalifikują. Nadal niepełne jest finansowanie biomarkerów (pełne finansowanie jest jedynie w przypadku pacjentów włączonych ostatecznie do leczenia i tylko dla ośrodków, które jednocześnie podają lek w ramach programów). Brakuje finansowania dla czynnika predykcyjnego PD-L1. Zgodnie z relacjami organizacji pacjenckich zdarza się, że w mniejszych ośrodkach, wobec braku standardów postępowania diagnostyczno – terapeutycznego, pacjenci włączani są na chemioterapię bez oznaczenia czynników predykcyjnych. Proces diagnostyczny jest tak długi, że pacjenci są dyskwalifikowani z nowoczesnych terapii z powodu pogorszenia się stanu zdrowia. Immunoterapię dostają dopiero w II linii, podczas gdy jej skuteczność jest wtedy zdecydowanie mniejsza, nie mówiąc już o tym, że do II linii dożywa tylko 30-40% chorych.

Tiwozanib w terapii raka nerki

Rak nerkowokomórkowy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych. Odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych z rakiem nerkowokomórkowym wyniósł w Polsce 53,8% (badanie EURO CARE-4). Leki nowej generacji znacząco poprawiły rokowanie chorych z rakiem nerki. Jednak obserwowana toksyczność związana z daną terapią wymusza kontynuację prac nad identyfikacją nowych leków o wyższej specyficzności, powodujących mniej działań niepożądanych. Dlatego też istnieje potrzeba refundacji pozostałych leków zawartych w standardach klinicznych. Potrzebne są znaczące zmiany opisu programu lekowego w raku nerki i objęcie finansowaniem nowych terapii. Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: aksytyninib, kabozantynib, ewerolimus, niwolumab, pazopanib, sorafenib, sunitynib, temsyrolimus. Dostępność poszczególnych leków jest ograniczona przez kryteria włączenia do obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64).” Minister Zdrowia zrefundował w terapii raka nerki w latach 2012-2020 dwa nowe leki: niwolumab oraz cabozantinib. Leki te zostały objęte refundacją od 01.05.2018 r. w ramach istniejącego już programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, jako kolejne opcje terapeutyczne. 25 marca 2020 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tiwozanib w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10: C.64)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.¹⁷ Zarejestrowane wskazanie dla tiwizanibu w dniu 27 sierpnia 2017 r.¹⁸ to leczenie I rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny. Wskazanie refundacyjne jest zgodne

¹⁶ EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2019 Survey May 2020 IQVIA <https://www.efpia.eu/media/554526/patients-wait-indicator-2019.pdf>

¹⁷ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/006/REK/rp_25_2020_fotivda.pdf

¹⁸ <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1215.htm>

ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane w procesie refundacyjnym wskazanie dla tiwozanibu w I linii leczenia jest takie samo jak dla sunitynib i pazopanib finansowanych w ramach programu lekowego u chorych z korzystnym i pośrednim rokowaniem. W oparciu o wyniki dostępnych badań oryginalnych oraz metaanaliz sieciowych tiwozanib należy uznać za opcję terapeutyczną równorzędną pod względem skuteczności klinicznej wobec dostępnych w ramach istniejącego programu lekowego technologii medycznych takich jak sunitynib i pazopanib, stosowanych w pierwszej linii leczenia w grupie chorych z korzystnym rokowaniem. W odróżnieniu od wymienionych powyżej inhibitorów kinazy tyrozynowej tiwozanib charakteryzuje się korzystniejszym od nich profilem bezpieczeństwa rozumianym jako mniejszy odsetek działań niepożądanych i lepsza tolerancja leczenia, co przekłada się na poprawę jakości życia grupy chorych leczonych tiwozanibem i uproszczone zarządzanie leczeniem. Mniejszy odsetek chorych doświadcza przerw w leczeniu, redukcji dawki, czy dyskontynuacji leczenia wymaganych w celu złagodzenia skutków ubocznych. Przy wyborze leku należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta oraz perspektywę kolejnych linii leczenia. Pacjenci z progresją wymagają stosowania następnych linii leczenia zatem mając perspektywę kolejnych terapii pojawia się potrzeba stosowania leków nie tylko skutecznych, ale też i najbezpieczniejszych, a taką opcją może być tiwozanib. Tiwozanib stanowi zatem ważną alternatywną opcję terapeutyczną w leczeniu I linii terapii celowanej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, z uwagi na wysoką skuteczność kliniczną, korzystny profil bezpieczeństwa, mogący zmniejszyć uciążliwość terapii dla pacjentów. Największą korzyść z leczenia tiwozanibem mogą odnieść chorzy z zaawansowanym i przerzutowym rakiem nerki, po wykonanej nefrektomii, dobrze rokujący, w szczególności z grupy, wobec której decyzja o włączeniu leczenia lekiem z grupy TKI ulega początkowemu odroczeniu.

Terapie zakażeń wirusowych

Letermovir w profilaktyce zakażeń CMV

Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) stosowane jest u pacjentów z nowotworami krwi i innymi ciężkimi schorzeniami układu krwiotwórczego w sytuacji braku skuteczności uprzednio stosowanych i finansowanych metod leczenia. Jest to więc grupa pacjentów, u których możliwości innego postępowania terapeutycznego zostały wyczerpane. Reaktywacja CMV to najczęstsze i najgroźniejsze powikłanie infekcyjne występujące w tej grupie pacjentów. Wystąpienie CMV wirerii na poziomie ≥ 250 IU/ml związane jest z niemal 20-krotnym wzrostem ryzyka wczesnego zgonu z dowolnej przyczyny w okresie 60 dni po transplantacji. Powodzenie przeszczepienia allogenicznego zależy więc w znaczącej mierze od eliminacji ryzyka powikłań a w szczególności ryzyka reaktywacji CMV. Dotychczas nie było możliwości stosowania profilaktyki CMV u pacjentów po allo-HSCT. W styczniu 2018 r. Europejska Agencja Leków dopuściła do obrotu letermowir, który jest jedynym preparatem zarejestrowanym do stosowania w profilaktyce zakażeń CMV u dorosłych pacjentów po allo-HSCT o najwyższym poziomie wiarygodności doniesień naukowych i najwyższej klasie zaleceń klinicznych.¹⁹ Eksperci wskazują jednoznacznie, że zastosowanie letermowiru w okresie do 100 dnia po przeszczepieniu, ze względu na jego udokumentowana skuteczność, przyczyni się do poprawy rokowania u pacjentów, zmniejszenia liczby procedur powikłanych lub zakończonych niepowodzeniem w tym zgonem pacjenta. Profilaktyki za pomocą letermowiru nie można zastąpić za pomocą obecnie refundowanych w Polsce leków przeciwwirusowych, nie tylko dlatego, że nie są one zarejestrowane w takim wskazaniu, ale przede wszystkim ze względu na ich mielotoksyczność - działanie uszkadzające nowo przeszczepiony szpik.

¹⁹ <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1245.htm>

Finansowanie profilaktyki CMV za pomocą letermowiru jest oczekiwane przez pacjentów i ośrodki prowadzące leczenie i jest niezbędne, aby pacjenci w Polsce otrzymywali uznawaną za standard, profilaktykę zakażeń CMV, tak jak ma to miejsce w 19 krajach Unii Europejskiej, które obecnie ją finansują. Nie powinna mieć miejsce sytuacja, w której chorzy po allo-HSCT pozostają narażeni na powikłania, niepowodzenie przeszczepu i zwiększone ryzyko zgonu, pomimo dostępnej skutecznej, bezpiecznej i rekomendowanej profilaktyki zakażenia CMV.

Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)

W ramach Europejskiego Planu Zwalczenia Raka wspierane będą wysiłki państw członkowskich zmierzające do rozszerzenia zakresu rutynowych szczepień dziewcząt i chłopców przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego w celu wyeliminowania raka szyjki macicy i innych HPV zależnych chorób. Celem jest zaszczepienie co najmniej 90 % populacji docelowej dziewcząt w UE oraz znaczne zwiększenie liczby szczepień chłopców do 2030 r. Polska jest jedynym krajem europejskim, który nie posiada narodowego programu szczepień przeciwko HPV. Harmonogram, wprowadzonej Ustawą w lutym 2020 r., Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO) zakłada rozpoczęcie szczepień dla dziewczynek w 2021 r. a następnie chłopców. W ustawie o NSO określony cel: „do końca 2028 r. zaszczepimy przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)”. Zdaniem ekspertów, aby powstała odporność zbiorowiskowa, w przypadku szczepień realizowanych jedynie wśród dziewcząt, poziom zaszczepienia przeciwko HPV powinien wynosić powyżej 80%. W przypadku przewidywanego niższego poziomu zaszczepienia rekomendowane jest prowadzenie szczepień zarówno wśród dziewcząt jak i chłopców od początku realizacji programu. O ile decyzja o finansowaniu szczepień przeciwko HPV została podjęta, resort zdrowia wskazuje, że nie ma jednoznacznej decyzji w sprawie modelu w jakim szczepienia te będą finansowane. Jedną z opcji rozważanych przez Ministerstwo Zdrowia jest refundacja i dystrybucją szczepionek w aptece, tak jak ma to miejsce w przypadku leków. Jak wskazują dane z krajów europejskich, które ponad dekadę temu wprowadziły szczepienia przeciwko HPV, takie rozwiązanie obowiązuje jedynie w 3 krajach (Bułgaria, Grecja, Francja) i prowadzi do bardzo niskiego odsetka zaszczepionych nastolatków (21-28%). Refundacja apteczna nie pozwoli na osiągnięcie wyznaczonego w Ustawie o NSO celu. Ekspertsi są zgodni, aby szczepienia przeciwko HPV przyniosły efekty zdrowotne musi zostać osiągnięty wysoki poziom zaszczepienia. Aby tak się stało szczepienia przeciwko HPV powinny być realizowane w ramach narodowego programu o charakterze populacyjny i powinny być w pełni finansowane przez Państwo. Realizacja szczepień przeciwko HPV powinna mieć miejsce w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej, według modelu organizacyjnego aktualnie obowiązującego w przypadku szczepień realizowanych w ramach Programu Szczepień Ochronnych, który zapewnia wysoki poziom zaszczepienia.

Terapia wirusowego zapalenia wątroby typu C

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą przewlekłą wywołaną przez HCV (*hepatitis C virus*). Do zakażenia dochodzi poprzez krew. Choroba, nie dając charakterystycznych objawów może doprowadzić do marskości lub nawet raka wątroby. Zakażenie HCV jest również jedną z najczęstszych przyczyn transplantacji wątroby. Nie wynaleziono przeciwko niemu szczepionki, ale istnieje skuteczne leczenie. Wyzwaniem w tej dziedzinie nadal pozostaje diagnostyka – potrzeba jest wprowadzenia systemowych rozwiązań w tym obszarze, które pozwolą zidentyfikować osoby nieświadome swojego zakażenia. Dzisiaj to one przenosi wirusa na innych powiększając tym samym populację osób z HCV.

Szacuje się, że w Polsce jest 150 tys. osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Ponad 80% z nich nie jest tego świadoma. Przez wiele lat zakażenie może nie dawać wyraźnych objawów, które zaniepokoiłyby pacjenta i były wskazówką dla lekarza do postawienia właściwej diagnozy. Utajony przebieg choroby prowadzi do powstania groźnych zmian w wątrobie, w tym do marskości oraz do raka wątrobowokomórkowego. Jest również przyczyną nieświadomego zakażenia innych osób do którego dochodzi w momencie dostania się do krwiobiegu zdrowej osoby krwi osoby zakażonej. Zdarza się to najczęściej w czasie zabiegów medycznych i niemedyceńskich, podczas których doszło do uszkodzenia skóry, np.: w trakcie operacji, zabiegów stomatologicznych, transfuzji krwi (przed 1992 r.), zabiegów kosmetycznych, fryzjerskich, manicure, tatuażu czy medycyny estetycznej. Zaniepokoić również powinny podwyższone próby wątrobowe. Problem dostrzegła Światowa Organizacja Zdrowia, która uznała WZW za jedno z największych zagrożeń epidemiologicznych XXI w. i opracowała plan, który zakłada jego eliminację do 2030 r.²⁰

Do dzisiaj nie opracowano szczepionki, która chroniłaby przed zakażeniem, dlatego jedynymi formami profilaktyki jest edukacja na temat możliwości zakażenia wirusem oraz badanie krwi, dzięki któremu dowiemy się, czy kiedykolwiek mieliśmy kontakt z HCV. Badanie anty-HCV zaleca się osobom, które kiedykolwiek były w sytuacjach, w których mogło dojść do kontaktu z zakażoną krwią. Polega ono na pobraniu krwi, która jest sprawdzana na obecność przeciwciał. Badanie to bezpłatnie jest dzisiaj dostępne w poradniach hepatologicznych do której można uzyskać skierowanie od lekarza pierwszego kontaktu oraz w ramach akcji społecznych organizowanych m.in. przez organizacje pacjentów. Poza tymi wyjątkami, koszt takiego badania kształtuje się między 30-50 zł. Obecność przeciwciał anty-HCV, czyli pozytywny wynik badania, oznacza, że mieliśmy kontakt z wirusem w przeszłości. Na tym etapie należy przeprowadzić pogłębioną diagnostykę (HCV RNA), która potwierdzi lub wykluczy przewlekłą formę zakażenia. Po przejściu przez pełną diagnostykę i rozpoznaniu WZW typu C, należy rozpocząć leczenie u lekarza specjalisty (hepatologa). Diagnostyka HCV pełni również nieocenioną rolę w prewencji onkologicznej, gdyż nieleczone WZW typu C może prowadzić do marskości, a nawet do raka wątrobowokomórkowego. Obecnie HCV jest jednym z najczęstszych wskazań do transplantacji wątroby.

Kilka lat temu dokonał się przełom w leczeniu HCV i dzisiaj jest ono skuteczne niemal w 100%, a ponadto terapia trwa najczęściej 8-12 tygodni, jest bezpieczna i refundowana przez NFZ w ramach programu lekowego.²¹ Oznacza to, że dzisiaj niemal każdy, kto zgłosi się do lekarza z potwierdzonym zakażeniem, otrzyma leczenie, dzięki któremu pozbędzie się wirusa z krwi. To jedno z największych dokonań medycyny w ostatnich latach. Dzięki tej rewolucji WZW typu C stało się pierwszą wyleczalną, przewlekłą chorobą zakaźną.

Obecnie największym problemem dotyczącym HCV pozostaje ogromna liczba niezidentyfikowanych osób, nieświadomych swojego zakażenia. Potrzebna jest podjęcia działań systemowych, które pozwolą na przeprowadzenie badań przesiewowych, a tym samym na zidentyfikowanie osób zakażonych i wyeliminowanie wirusa z polskiego społeczeństwa. W działania na rzecz eliminacji HCV w Polsce aktywnie zaangażowani są zarówno eksperci, w tym Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Polskie Towarzystwo Hepatologiczne, jak i organizacje pacjentów: Fundacja Gwiazda Nadziei i Fundacja Urszuli Jaworskiej. Do tej pory powstały co najmniej trzy projekty

²⁰ https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL_Policy_Statement_on_Hepatitis_C_Elimination_June2019_PL.pdf

²¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>

Narodowego Programu Eliminacji HCV, z czego ostatni zakłada badania przeciwciał anty-HCV na SOR - rach. Obecnie program ten jest rozpatrywany przez NFZ.

Terapia COVID-19

Barycytynib i bamlanivimab w terapii COVID-19

Od ponad roku trwa pandemia COVID-19, w Polsce nasila się tak zwana trzecia fala. Rząd ostrzega, że system zdrowia jest na skraju wydolności. Szpitale są obłożone, sygnalizowane są braki zarówno w sprzęcie medycznym jak i w kadrze medycznej. Pomimo wielkich nadziei pokładanych w Narodowym Programie Szczepień, okazuje się że szczepienia realizowane są niewystarczająco szybko w obliczu nasilającej się trzeciej fali zakażeń. Na horyzoncie pojawią się jednak optymistyczne doniesienia firm farmaceutycznych o potencjalnych lekach na COVID-19. Ważne jest, aby Rząd już dziś zapewnił środki finansowe, logistykę oraz szybką ścieżkę dostępu do leków przeciw COVID-19, aby polscy pacjenci mogli jak najszybciej z nich skorzystać, a system zdrowia wrócił do równowagi. Ciężki przebieg COVID-19 jest związany z nadmierną reakcją zapalną. Jedną z możliwości jej hamowania jest zastosowanie barycytynibu — selektywnego inhibitora kinaz janusowych JAK 1 i 2, należących do kinaz tyrozynowych, zawierających dwa białka o przeciwstawnym działaniu (stąd analogia do Janusa — rzymskiego boga o dwóch twarzach). W pierwszej części randomizowanego badania ACTT-1 (ang. *Adaptive COVID-19 Treatment Trial*) wykazano skuteczność kliniczną przeciwwirusowego remdesiwiru w zapaleniu płuc w przebiegu COVID-19. Słowo „adaptacyjne” w akronimie ACTT oznacza, że randomizowane badanie kontrolowane nie jest z góry zaplanowane do końca, lecz pozwala na zmodyfikowanie schematu leczenia (dodanie lub odjęcie leku, zmiany dawkowania etc.), ale dopiero po analizie otrzymanych dotychczas danych. Obecna, dalsza część tego badania (ACTT-2), sponsorowanego przez amerykański National Institute of Allergy and Infectious Diseases, wykazała skuteczność połączenia remdesiwiru z barycytynibem — doustnie stosowanym inhibitorem JAK 1 i 2. Hamuje on nadmierną reakcję zapalną, wywołaną przez cytokiny: IL-2, IL-6, IL-10, interferon gamma i czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Barycytynib zmniejsza też wnikanie SARS-CoV-2 do komórki oraz jego zakaźność przez hamowanie AP2 (adaptor associated protein kinase) i zwiększanie liczby limfocytów u pacjentów z COVID-19. ACTT-2 wykazało korzystne działanie skojarzenia barycytynibu z remdesiwirem, udowodnione w podwójnie zaślepionym badaniu randomizowanym, z kontrolą placebo u 1033 chorych. Skojarzone leczenie otrzymało 518 chorych (remdesiwir przez ≤ 10 dni oraz barycytynib przez ≤ 14 dni. Grupa kontrolna otrzymywała remdesiwir i placebo. Badanie przeprowadzono w 67 jednostkach, należących do 8 krajów: USA (55 ośrodków), Singapuru (4), Płd. Korei (2), Meksyku (2), Japonii (1), Hiszpanii (1), Wielkiej Brytanii (1) i Danii (1). Randomizowano chorych w systemie 1:1, biorąc pod uwagę: miejsce, ciężkość choroby (od 4-7 w skali 7-stopniowej), płeć, rasę, grupę etniczną, wiek 18-39, 40-64 lub ponad 65 lat), czas trwania objawów przed randomizacją (≤ 10 dni lub > 10 dni) oraz choroby towarzyszące. Remdesiwir podawano dożylnie w dawce wstępnej 200 mg w 1. dniu, a następnie 100 mg/d od 2.-10. dnia leczenia lub do wypisu pacjenta ze szpitala (jeżeli wypis nastąpił wcześniej). Barycytynib stosowano doustnie lub przez zgłąbnik dożołądkowy po 4 mg/d (2 tabl. po 2 mg) przez 14 dni lub do wypisu ze szpitala. Chorzy z eGFR mniejszym niż 60 ml/min otrzymywali barycytynib w dawce 2 mg/d. Leczenie podtrzymujące było podobne w grupie leczenia skojarzonego i kontrolnej. Profilaktykę zakrzepicy żyłnej stosowano u wszystkich chorych, którzy nie mieli istotnych przeciwwskazań do leczenia heparyną. Pacjenci wyjątkowo mogli też otrzymywać inne leki zalecane w danym ośrodku na COVID-19. W zasadzie takich sytuacji unikano i np. glikokortykosteroidy stosowano tylko w przypadkach niewydolności nadnerczy, zaostrzenia astmy, obrzęku krtani, wstrząsu septycznego i ARDS. Pierwotnym punktem końcowym był

czas do uzyskania poprawy klinicznej, czyli osiągnięcia 1-3 kategorii choroby w skali 8-stopniowej, w czasie 28-dniowej obserwacji. Kluczowym punktem wtórnym był stan pacjenta w 15. dniu według skali 8-stopniowej (8. stopniem była śmierć). Innymi punktami końcowymi były: czas do uzyskania 1— lub 2-punktowej poprawy 3., 5., 8., 11., 15., 22. i 29. dnia, czas do wypisania ze szpitala lub uzyskania przynajmniej 2. stopnia w 20-punktowej skali NEWS (National Early Warning Score), utrzymującego się przez co najmniej 24 godz. Oceniano także liczbę dni tlenoterapii, nieinwazyjnej wentylacji lub wysokoprzepływowej tlenoterapii albo inwazyjnej wentylacji bądź ECMO. Oceniano też czas do wypisu ze szpitala i śmiertelność w ciągu 28 dni. Mediana czasu zdrowienia w grupie leczonej wyniosła 7 dni (6-8 dni), w porównaniu z grupą kontrolną, w której wyniosła 8 dni (7-9 dni). Wskaźnik zdrowienia, wynoszący 1,16 (1,01 do 1,32) był istotny statystycznie (P=0,03). Pacjenci wymagający wysokoprzepływowej tlenoterapii lub nieinwazyjnej wentylacji zdrowieli w ciągu 10 dni, w porównaniu do 18 dni w grupie kontrolnej (współczynnik poprawy 1,51; 1,10 do 2,08). Wskaźnik poprawy u osób z kategorią 4 (brak potrzeby tlenoterapii) i 5 (wymagający tlenoterapii) wynosił odpowiednio 0,88 (0,63 do 1,23) i 1,17 (0,98 do 1,39). U pacjentów wymagających w chwili rekrutacji wentylacji mechanicznej lub ECMO (kategoria 7) wskaźnik poprawy wynosił 1,08 (0,59 do 1,97). Wskaźnik poprawy u 223 chorych leczonych glikokortykosteroidami wynosił 1,06 (0,75 do 1,48). Średni czas do poprawy o jedną kategorię wynosił 6 dni w grupie skojarzonego leczenia i 8 dni w grupie kontrolnej (wskaźnik 1,21; 1,06 do 1,39). W 15. dniu stan pacjentów był o 30 proc. lepszy niż w grupie kontrolnej (iloraz szans wyniósł 1,3; 1,0-1,6). Największą poprawę uzyskali pacjenci z wyjściową kategorią 6 (iloraz szans wyniósł 2,2; 1,4 do 3,6). W grupie skojarzonego leczenia konieczność ponownego używania tlenu była rzadsza niż w grupie kontrolnej (22,9 proc. vs 40,3 proc.). Różnica wynosiła -17,4 proc. (-31,6 do -2,1). Podobnie istotnie zmniejszyła się potrzeba nowego zastosowania wentylacji mechanicznej lub ECMO (10 proc. vs 15,2 proc.). U 128 pacjentów, u których je zastosowano po randomizacji, były one utrzymywane przez 16 dni w grupie skojarzonego leczenia i 27 dni w grupie kontrolnej. Różnica, wynosząca -11 dni była istotna (od -17,7 do -4,3 dni). Śmiertelność w ciągu 28 dni wynosiła 5,1 w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 7,8 w grupie kontrolnej (współczynnik hazardu — HR wynosił 0,65; 0,39 do 1,09). Największe zmniejszenie śmiertelności po leczeniu skojarzonym uzyskano wśród chorych wyjściowej kategorii 5 (1,9 proc. vs 4,7 proc.; HR 0,40; 0,14 do 1,14) lub kategorii 6 (7,5 proc. vs 12,9 proc.; HR 0,55; 0,22 do 1,38). Śmiertelność w 14. dniu po randomizacji wynosiła 1,6 proc. w grupie otrzymującej terapię skojarzoną vs 3,0 proc. w grupie kontrolnej (HR 0,54; 0,23 do 1,28). Wprawdzie autorzy podkreślają, że badanie nie miało odpowiedniej siły statystycznej, by określić ryzyko zgonu, ale zaobserwowane różnice przemawiają na korzyść podwójnego leczenia. Dodatkowe korzyści z dołączenia deksametazonu są możliwe, ale wymagają udowodnienia w oddzielnym randomizowanym badaniu. Poważne działania niepożądane występowały rzadziej w grupie skojarzonego leczenia niż w grupie kontrolnej (16,0 proc. vs 21,0 proc.), a różnica ta była znamienna statystycznie (P = 0,03). Niepożądane działania stopnia 3. lub 4. (najczęściej: hiperglikemia, anemia, limfocytopenia i ostre uszkodzenie nerek) wystąpiły u 207 pacjentów (40,7 proc.) w grupie skojarzonego leczenia i u 238 osób (46,8 proc.) w grupie kontrolnej. Także rzadziej w grupie podwójnego leczenia wystąpiły nowe infekcje (5,9 proc. vs 11,2 proc.; P = 0,03). Autorzy zwracają uwagę na różnice między barycetynybem a deksametazonem, którego skuteczność potwierdzono w badaniu RECOVERY. Deksametazon ma długi okres półtrwania, działa przeciwzapalnie, ale także silnie immunosupresyjnie. Ponadto zwiększa częstość hiperglikemii, infekcji wewnątrzszpitalnych, krwawień z przewodu pokarmowego oraz osłabienia pochodzenia nerwowo-mięśniowego. Barycetynyb ma krótki okres półtrwania, działa przeciwzapalnie, ale ze znacznie mniejszą immunosupresją niż deksametazon i może mieć działanie przeciwwirusowe. Autorzy zaznaczają, że badania RECOVERY i ACTT-2 nie mogą być porównywane

bezpośrednio, bo ich konstrukcja oraz wykorzystane populacje były inne (m.in. duża śmiertelność w grupie kontrolnej RECOVERY i mała w ACTT-2). Omawiane badanie ACTT-2 wykazało korzyści z podwójnej terapii, niezależnie od wieku, płci, grupy etnicznej i rasy oraz czasu od wystąpienia objawów i ich ciężkości. Autorzy uważają, że szybsze zdrowienie w grupie podwójnego leczenia, mogło być spowodowane zmniejszeniem liczby zakażeń wewnątrzszpitalnych, zakrzepów i błędów w dawkowaniu leków. Szybsze zdrowienie sprzyja też szybszemu zwalnianiu łóżek dla nowych chorych, co może być istotne do zachowania wydolności systemu służby zdrowia. Badanie wskazuje na skuteczność skojarzonego leczenia barycetynybem i remdesiwirem, szczególnie u chorych wymagających wysokoprzepływową tlenoterapii lub nieinwazyjnej wentylacji. Udostępnione dane nie odnoszą się do nasilenia stanu zapalnego w przebiegu COVID-19, ocenianego podwyższonym stężeniem CRP lub IL-6, co mogłoby zawęzić wskazania do stosowania barycetynybu i uściślić, jacy chorzy mogą odnieść największe korzyści z terapii skojarzonej. Niewyjaśnione są też wskazania do dodania deksametazonu do skojarzonej terapii barycetynybem i remdesiwirem, ale wydaje się, że powinny być zgodne z badaniem RECOVERY.²²

W trakcie pandemii COVID-19, w trybie nadzwyczajnym, w ramach szybkiej ścieżki tworzenia wytycznych, na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 27 marca 2020 r., Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowała: „Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2” – wersja 1.0, 25 kwietnia 2020 r.²³ W listopadzie 2020 r. AOTMiT opublikowała opracowanie przekrojowe „Farmakoterapia COVID-19 – aktualizacja Zaleceń”²⁴, natomiast w lutym 2021 r. dokument pt. „Farmakoterapia COVID-19-Aktualizacja. Wersja 2.1.”²⁵ W ramach powyższych działań, opublikowano przeglądy doniesień naukowych dla poszczególnych technologii lekowych w COVID-19 (kortykosteroidy, lopinawir stosowany w skojarzeniu z rytonawirem, remdesiwir, tocilizumab, fawipirawir oraz osocze ozdrowieńców, anakinra, interferon beta, amantadyna, hydroksychlorochina i chlorochina, heparyny, kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu oraz bamlanivimab. Opracowania analityczne stanowią podstawę dyskusji Panelu Ekspertów Klinicznych.²⁶ W dniu 24 marca 2021 r. AOTMiT opublikowała opracowania: „Przegląd doniesień naukowych dla bamlanivimabu w leczeniu COVID-19”²⁷. Bardzo istotnym jest fakt, iż Agencja potwierdziła korzystny efekt zastosowania bamlanivimabu w skojarzeniu z etesevimabem w grupie pacjentów, u których występuje ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Wyniki te pozwoliły na wydanie opinii naukowej CHMP w marcu 2021 r. Opinia naukowa CHMP może być brana pod uwagę przez państwa członkowskie UE oraz EMA podczas oceny tego leku w leczeniu COVID-19.²⁸ W związku z trudną sytuacją epidemiologiczną, pozwoliło to na czasowe dopuszczenie terapii bamlanivimabem w monoterapii bądź w terapii skojarzonej z etesevimabem, w niektórych krajach, w konkretnych

²² Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec. Baricytynib z remdesiwirem przyspieszają zdrowienie hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, PWSliP w Łomży Piśmiennictwo: Kalil A.C. i wsp. z grupy ACTT-2: Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. N. Engl. J. Med. 2021; 384, 9: 795-807

²³ https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/2020.04.25_zalecenia-covid19_v1.11.pdf

²⁴ Farmakoterapia COVID-19 – aktualizacja Zaleceń. AOTMiT https://www.aotm.gov.pl/media/2020/12/Farmakoterapia-COVID-19-Aktualizacja-wersja-2.0-27-listopada-2020-r_new_aktualna.pdf

²⁵ Farmakoterapia COVID-19-Aktualizacja. Wersja 2.1. Data ukończenia –05.02.2021 r.

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/Farmakoterapia-COVID-19-Aktualizacja-wersja-2.1-5-luty-2021-r..pdf>

²⁶ <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/polskie-zalecenia-diagnostyczno-terapeutyczne-covid-19-3/>

²⁷ <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/aktualizacja-zalecen-w-covid-19-w-obszarze-farmakoterapii-bamlanivimab/>

²⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab>

sytuacjach klinicznych stanowiących wysokie ryzyko progresji choroby. Tak zdecydowały m.in. Węgry, Czechy, Niemcy, Francja, Szwecja. Kryteria kwalifikacji w poszczególnych krajach są opublikowane na stronie: <https://www.bamlanivimabhcpinfo.com>. Na Węgrzech kryteria dotyczą pacjentów z co najmniej jednym z poniższych objawów: wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 35 ; przewlekła choroba nerek; cukrzyca; choroba immunosupresyjna; leczenie immunosupresyjne; wiek ≥ 65 ; wiek ≥ 55 oraz: choroby układu krążenia, lub nadciśnienie, lub POChP, lub inna choroba przewlekła układu oddechowego; wiek 12-17 lat oraz: BMI $\geq 85\%$ wg grupy wiekowej i płci, lub anemia sierpowata, lub wrodzona bądź nabyta wada serca, zaburzenia rozwojowe układu nerwowego (np. porażenie mózgowe), astma lub inna przewlekła choroba układu oddechowego. W Czechach, są to pacjenci, z co najmniej jednym z następujących kryteriów: stan po przeszczepie narządu litego lub szpiku kostnego; zapalenie naczyń przy aktualnej skojarzonej terapii immunosupresyjnej lub monoterapia kortykosteroidami; choroba nowotworowa lub hematologiczna podczas aktywnego leczenia; nadciśnienie płucne w opiece ambulatoryjnej; przewlekła niewydolność nerek podczas dializoterapii; wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 40 ; POChP w stadium GOLD III i IV (stadium GOLD IV tylko u pacjentów bez konieczności domowej tlenoterapii); śródmiąższowe choroby płuc leczone ambulatoryjnie; astma oskrzelowa podczas leczenia biologicznego; stan zakrzepowy w opiece ambulatoryjnej. Niestety w chwili obecnej dokument pt. „Farmakoterapia COVID-19-Aktualizacja” nie zaleca rutynowego stosowania bamlanivimabu.²⁹ Kluczowe są tutaj dwa badania kliniczne (NEJM z 2020 oraz JAMA z 2021). Podsumowując - jednorazowy wlew dożylny bamlanivimabu (16 minut) u pacjentów COVID+, niewymagających hospitalizacji a obciążonych ryzykiem progresji zmian zabezpiecza niemal 90% pacjentów przed koniecznością hospitalizacji lub zgonami. W czasach zapełniających się łóżek „covidowych” może to mieć istotne znaczenie. Bamlanivimab w dawce 700 mg w skojarzeniu z etesevimabem w dawce 1 400 mg o 87% zmniejszyły ryzyko hospitalizacji lub zgonów związanych z COVID-19, u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 i wysokim ryzykiem progresji).

Molnupirawir w terapii COVID-19

W dniu 15 kwietnia 2021 r. opublikowano aktualne dane dotyczące badania klinicznego z użyciem doustnego leku przeciwwirusowego - molnupirawiru w terapii łagodnego do umiarkowanego COVID-19. Molnupirawir jest silnym analogiem rybonukleozydu, który hamuje replikację wielu wirusów RNA, w tym SARS-CoV-2, czynnika wywołującego COVID-19. Wykazano, że molnupirawir był aktywny w kilku przedklinicznych modelach SARS-CoV-2, w tym w profilaktyce, leczeniu i zapobieganiu transmisji zakażeń SARS-CoV-1 i MERS. Molnupirawir był podawany dwa razy dziennie, przez pięć dni ambulatoryjnym i hospitalizowanym chorym na COVID-19. Na podstawie wcześniej zakończonego badania fazy 2a, dotyczącego zakresu dawkowania u pacjentów ambulatoryjnych z COVID-19, podjęto decyzję o kontynuowaniu badań klinicznych 3 fazy u pacjentów ambulatoryjnych z COVID-19, oceniając dawkę 800 mg molnupirawiru dwa razy dziennie. Jest mało prawdopodobne, aby molnupirawir wykazywał korzyści kliniczne u pacjentów hospitalizowanych, u których objawy utrzymywały się przez dłuższy czas przed przystąpieniem do badania. W związku z tym podjęto decyzję, aby nie przechodzić do dalszych etapów badań klinicznych wśród pacjentów hospitalizowanych z COVID-19. Szacuje się, że ostateczne dane z 3 fazy badania klinicznego prowadzonego wśród chorych z łagodną do umiarkowaną postacią COVID-19 leczonych ambulatoryjnie będą dostępne do października 2021 r. i pozwolą na rejestrację tego leku w badanym wskazaniu. Ponadto planowane

²⁹ Farmakoterapia COVID-19-Aktualizacja. Wersja 2.1. Data ukończenia –05.02.2021 r.

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/Farmakoterapia-COVID-19-Aktualizacja-wersja-2.1-5-luty-2021-r..pdf>

jest rozpoczęcie badania klinicznego oceny molnupirawiru pod kątem profilaktyki po ekspozycyjnej w drugiej połowie 2021 r.³⁰

Terapie w psychiatrii

Terapia depresji lekoopornej eskataminą

Szacuje się, że w Polsce nawet 1,5 mln osób zmagają się z depresją. Według najnowszych badań, w okresie pandemii COVID-19, może to być nawet dwa razy więcej osób. Ponad połowa Polaków deklaruje, że zauważyła oznaki depresji u kogoś ze swojego otoczenia. Wciąż jednak nie umiemy rozmawiać o tej chorobie, a 81 proc. badanych twierdzi, że depresja jest chorobą wstydliwą i nie należy się z nią afiszować.³¹ Pierwsze objawy depresji często pozostają niezauważone, nie tylko przez bliskich, ale nawet samych pacjentów. Depresja jest chorobą ciała i ducha, która może dotknąć każdego. Bez względu na płeć, wiek czy status społeczny. Wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie to klucz do szybkiego powrotu do zdrowia.

Szacuje się, że co trzeci pacjent leczony z powodu depresji w Polsce nie odpowiada na leczenie w oczekiwanym stopniu – mówimy wtedy o depresji lekoopornej.³² Dla pacjentów cierpiących z powodu depresji lekoopornej od niedawna istnieje możliwość leczenia esketaminą. Jest to nowy lek przeciwdepresyjny zarejestrowany w Unii Europejskiej w postaci aerozolu do nosa w dniu 18 grudnia 2019 r.³³ Esketamina, w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI) jest wskazana do leczenia osób dorosłych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Esketamina, stosowana w skojarzeniu z doustną terapią przeciwdepresyjną, jest wskazana również u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim epizodem dużego zaburzenia depresyjnego, jako intensywna krótkotrwała terapia w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresyjnych, które w ocenie klinicznej stanowią nagły przypadek psychiatryczny.³⁴ Esketamina w połączeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym może przyczynić się do redukcji objawów depresji w ciągu kilku godzin, a długofalowa terapia skuteczniej zabezpiecza pacjentów przed nawrotem choroby niż monoterapia lekiem przeciwdepresyjnym. Skuteczna redukcja objawów depresji może przekładać się na poprawę funkcjonowania społecznego i jakości życia pacjenta. Chory może normalnie funkcjonować i pracować. Forma podania leku umożliwia opiekę w warunkach domowych, co wspiera kierunki reformy leczenia psychiatrycznego w Polsce oraz w pełni dopasowuje opiekę nad chorym do rygorów pandemii COVID-19. W 2019 roku z powodu epizodu depresyjnego Polacy przebywali na zwolnieniach lekarskich przez 3,9 mln dni, natomiast z powodu zaburzeń depresyjnych nawracających 2,1 mln dni. W 2020 roku natomiast epizod depresyjny spowodował 5,2 mln dni absencji chorobowej, a zaburzenia nawracające z tytułu tej choroby 2,6 mln dni.³⁵ Nakłady finansowe ze strony ZUS na świadczenia zdrowotne w związku z niezdolnością do pracy

³⁰ Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Progress of Clinical Development Program for Molnupiravir, an Investigational Oral Therapeutic for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-progress-of-clinical-development-program-for-molnupiravir-an-investigational-oral-therapeutic-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-covid-19/>

³¹ <https://akademia.nfz.gov.pl/depresja-w-czasach-pandemii/>

³² NFZ o zdrowiu. Depresja. NFZ 2020

https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/266/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_depresja.pdf

³³ <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1410.htm>

³⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_pl.pdf

³⁵ <https://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka/opracowania-tematyczne/wydatki-na-swiadczenia-z-ubezpieczen-spoecznych-zwiazane-z-niezdolnoscia-do-pracy>

z powodu nie leczonej właściwie depresji wniosły ponad 33 miliony złotych dla rozpoznania F32 i prawie 172 miliony zł dla rozpoznania F33 w 2019 r.³⁶

Trazodon w terapii ciężkiej depresji lub depresji przebiegającej z lękiem

Aktualna sytuacja epidemiczna SARS-CoV-2 powoduje poczucie samotności, niestabilności, czy ogólnej niepewności związanej z pandemią i izolacją, co dodatkowo pogłębia stany depresyjne. W związku z tym Polskie Towarzystwo Psychiatryczne i Konsultant krajowy ds. Psychiatrii Dorosłych opublikowali nowe wytyczne kliniczne pt. Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających.³⁷ Zaktualizowane zalecenia klinicznej wskazują na korzyści wynikające ze stosowania m.in. trazodonu w postaci o przedłużonym czasie uwalniania substancji czynnej w leczeniu chorych z depresją. Forma trazodonu XR o przedłużonym czasie uwalniania substancji czynnej (do stosowania 1 tabletką raz na dobę) została dostrzeżona przez środowisko psychiatrów, którzy wskazują na przewagi postaci XR nad postacią CR w leczeniu pacjentów z ciężką depresją oraz z depresją przebiegającą z lękiem. W szczególności poprawa profilu bezpieczeństwa leku (m.in. brak nadmiernej senności w ciągu dnia) przekłada się na lepszą współpracę pacjenta z lekarzem psychiatrą w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Zwiększa to szansę na uzyskanie trwałej poprawy oraz szybki powrót chorego do normalnego życia i funkcjonowania.

Terapie długodziałające paliperidonem w schizofrenii

Schizofrenia dotyka ok. 400 tys. osób w Polsce. Częściej diagnozowana jest u ludzi młodych – przed 30. rokiem życia, a także u mężczyzn. Zdecydowana większość chorych wypada z rynku pracy, mimo że nowoczesne terapie lekami o przedłużonym działaniu pozwalają na normalne życie.³⁸ Stosowanie palmitynianu paliperidonu w postaci długodziałających iniekcji wpisuje się w idee reformy psychiatrii w Polsce oraz poprzez stabilizację stanu zdrowia pacjenta, sprzyja zmniejszeniu liczby interakcji pacjent-opiekun-lekarz w dobie intensywnej eksploatacji służby zdrowia w związku z COVID-19.³⁹ Stosowanie palmitynianu paliperidonu w postaci co raz rzadziej podawanych iniekcji tworzy swoistą „poduszkę farmakologiczną” zabezpieczającą skutecznie pacjenta przed nawrotem w przypadku nagłego przerwania leczenia – mediana czasu do nawrotu w przypadku przerwania terapii stosowanej raz na miesiąc wynosi 172 dni, w przypadku terapii stosowanej raz na trzy miesiące 395 dni. Wdrożenie terapii palmitynianem paliperidonu LAT wykazało w badaniach zmniejszoną ilość hospitalizacji i skrócenie czasu hospitalizacji w porównywalnym okresie u tych samych pacjentów w porównaniu do wcześniejszego leczenia. Obserwacyjne badania pozwoliły na obserwację, iż stosowanie form długodziałających sprzyja stosowaniu się pacjentów do zaleceń i dłuższej retencji w terapii. Ostatnie doniesienia dotyczące palmitynianu paliperidonu stosowanego raz na trzy miesiące wskazują, że taki schemat dawkowania pozwala na osiągnięcie dodatkowej korzyści w postaci osiągnięcia remisji objawowej i funkcjonalnej przekładając się na mniejsze obciążenie opiekunów pacjentów, oraz zmniejszenie odsetka hospitalizowanych pacjentów. Wg. danych ZUS w 2019 r. schizofrenia była

³⁶ <https://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka/opracowania-tematyczne/wydatki-na-swadczenia-z-ubezpieczen-spoecznych-zwiazane-z-niezdolnoscia-do-pracy>

³⁷ Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych
http://www.psychiatriapolska.pl/uploads/onlinefirst/Samochowiec_PsychiatrPolOnlineFirstNr220.pdf

³⁸ <https://www.mp.pl/pacjent/psychiatria/aktualnosci/144697,na-schizofrenie-choruje-prawie-400-tys-polakow>

³⁹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/informacja-o-aktualnym-stanie-prac-nad-reforma-w-systemie-ochrony-zdrowia-psychicznego-dzieci-i-mlodziezy>

na trzecim miejscu pod względem wydatków na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związanych z niezdolnością do pracy, co dopowiadało kwocie ok. 1,1 mld zł.

Lurazydon w terapii schizofrenii u pacjentów od 13 r.ż.

Schizofrenia jest przewlekłą, ciężką chorobą mózgu, która często powoduje niepełnosprawność. Objawy takie jak omamy i urojenia zaczynają zazwyczaj występować między 16. a 30. rokiem życia.¹ Inne objawy mogą obejmować nietypowe lub dysfunkcyjne myślenie, pobudzenie ruchowe, przytępioną emocjonalność oraz objawy poznawcze, takie jak osłabiona koncentracja, zaburzenia pamięci lub funkcji wykonawczych.⁴⁰ Chociaż schizofrenia rzadko występuje u małych dzieci, częstość występowania tego schorzenia zwiększa się w wieku nastoletnim i osiąga szczytowe wartości u młodych osób dorosłych.⁴¹ Schizofrenia u nastolatków wiąże się z zaburzeniami funkcjonowania poprzedzającymi rozwój choroby oraz z wczesnymi problemami rozwojowymi. Podobne rodzaje zaburzeń na wczesnym etapie rozwoju i zaburzeń funkcjonowania społecznego zgłaszane są w przypadku schizofrenii wieku dorosłego, jednak występują one częściej i są bardziej nasilone u nastolatków. Rozpoznanie schizofrenii w wieku nastoletnim może być czynnikiem predykcyjnym pogorszenia funkcjonowania, gorszych osiągnięć edukacyjnych, mniejszego prawdopodobieństwa zatrudnienia lub dostępu do dalszej edukacji, wyższych wyników globalnej niepełnosprawności i zaburzonych relacji społecznych w wieku dorosłym.⁴² Jest bardzo nieliczna grupa leków przeciwpsychotycznych zarejestrowana we wskazaniach u dzieci i młodzieży, czyli przed 18 r.ż. Od sierpnia 2020 r. lurazydon został zarejestrowany w Unii Europejskiej w terapii schizofrenii u pacjentów od 13 r.ż.⁴³ Jest on pierwszym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, który został zarejestrowany we wskazaniu do leczenia schizofrenii u tak młodych pacjentów. Lurazydon ma udowodnione szybkie i długo utrzymujące się działanie przeciwpsychotyczne. Jest skuteczny w redukcji wszystkich objawów schizofrenii w skali PANSS, w tym w stanach ostrych. Lek poprawia funkcje poznawcze u pacjentów ze schizofrenią. Jednocześnie lurazydon zapobiega rozwojowi zespołu metabolicznego, otyłości, cukrzycy T2, nie powodując ryzyka polekowych powikłań kardiologicznych w tej grupie pacjentów. Lurazydon jest równie skuteczny, jak olanzapina, czy rysperydon w leczeniu schizofrenii, ale pozbawiony negatywnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy i zespół metaboliczny, a także na poziom prolaktyny. Preparat zastosowany u pacjentów ze schizofrenią uprzednio leczonych olanzapiną lub rysperydonem umożliwia redukcję masy ciała nabytej w efekcie wcześniejszej terapii oraz poprawę parametrów kardiometabolicznych pacjenta. W przypadku terapii rysperydonem dodatkowo wpływa na poprawę poziomu prolaktyny. Dobierając farmakoterapię, należy zwrócić uwagę na fakt, że pacjent pediatryczny jest bardziej niż dorosły podatny na wzrost masy ciała, metaboliczne i kardiologiczne działania niepożądane. Choroby te stanowią olbrzymie wyzwanie z perspektywy zdrowia publicznego, polityki zdrowotnej i zasobów systemu ochrony zdrowia – w tym przede wszystkim konieczności hospitalizacji pacjentów. Lurazydon ma udokumentowany wpływ na redukcję hospitalizacji o 60% w grupie leczonych pacjentów.

⁴⁰ Krajowy Instytut ds. Zdrowia Psychicznego (NIMH). Schizofrenia.

<http://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>

⁴¹ Hollis, C. *BJPsych Advances*. 2015; 21:333–341.

⁴² Hollis, C. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:1652–1659.

⁴³ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:C:2020:318:TOC>