



# Medyczna Racja Stanu

Honorowy Patronat Ks. Kardynała Kazimierza Nycza



**Debata Medycznej Racji Stanu**  
**„Zdrowe Kobiety w Obliczu Wyzwań Geopolitycznych”**  
**II etap kampanii edukacyjno-systemowej**  
**„Zdrowie Kobiety – Bezpieczeństwo Rodziny”**  
**25 marca 2022, godz. 10.00 - 14.00**  
**online**

Według danych GUS w czerwcu 2021 r. kobiety stanowiły prawie 52% ludności Polski, co odpowiadało ok. 19,8 mln populacji.<sup>1</sup> Do tej grupy obywaterek Polski, od 24 lutego 2022 r. dołączyło ok. 2 mln uchodźczyń z Ukrainy. Wg Rzecznika Praw Obywatelskich zdecydowana większość osób szukających w Polsce schronienia przed wojną w Ukrainie to kobiety i dziewczęta.<sup>2</sup> Niesie to ze sobą odpowiedzialność Państwa Polskiego za ich zdrowie, dostęp do szczepień ochronnych, leków oraz wszystkich innych potrzebnych świadczeń zdrowotnych.

Polki zapytane o najważniejsze wartości, którymi kierują się w życiu wymieniają zdrowie (51%), rodzinę (43%) i solidarność (30%). 65% kobiet przez pojęcie „zdrowie” rozumie zarówno zdrowie fizyczne, jak i psychiczne. Zdaniem ankietowanych kobiet, Polki nie do końca dbają o swoje zdrowie. Aż połowa z nich nie bada się cyklicznie, a tylko 55% twierdzi, że zdrowo się odżywia.<sup>3</sup> Kobiety bardziej dbają o zdrowie niż mężczyźni z czego większość (52%) ocenia swój stan zdrowia fizycznego jako bardzo dobry i dobry, zaś jako zły lub bardzo zły ocenia tylko 8% kobiet. Większość Polek (61%) ocenia swój stan zdrowia psychicznego, jako bardzo dobry i dobry, a jako zły lub bardzo zły - 11 % z nich. Kobiety są bardziej zestresowane niż mężczyźni. Odnośnie stylu życia: 32% ankietowanych przyznało, że pali wyroby tytoniowe, 87% - pije alkohol, 50% - nie uprawia żadnego sportu, 28% - pije napoje słodzone co najmniej kilka razy w tygodniu,

<sup>1</sup> Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2021) GUS  
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2021,6,30.html>

<sup>2</sup> <https://bip.brpo.gov.pl/pl/content/rpo-ukraina-wojna-uchodzcy-prawa-kobiet-przemoc>

<sup>3</sup> Raport – Polki 2021 – Nowe wartości na nowe czasy. <https://www.gedeonrichter.pl/aktualnosci/raport-polki-2021-nowe-wartosci-na-nowe-czasy/>

34% - jada codziennie owoce, a zaledwie 30% - jada codziennie warzywa. 50% Polek ma problem z nadmierną masą ciała, a 29% ma nadwagę, zaś 21% cierpi na otyłość.<sup>4</sup> W dokumencie pt. „Zdrowa przyszłość. Ramy strategiczne rozwoju systemu ochrony zdrowia na lata 2021-2027, z perspektywą do 2030 r.” stwierdzono, że w roku 2019 przeciętna długość życia kobiet była o 7,7 roku dłuższa, w porównaniu z mężczyznami i wynosiła 81,8 lat (w 1990 r. przeciętna długość życia kobiet wynosiła 75,2 lata - a więc dzięki zmianie stylu życia i dostępowi do skutecznej profilaktyki, diagnostyki i terapii wzrosła o ok. 6,6 lat w przeciągu 30 lat). Jednak według szacunków Eurostatu w 2018 r. średnia długość życia Polek była o ok. 2 lata krótsza niż wartość dla ogółu mieszkanki UE (83,7 lat). W większości przypadków wyższa umieralność Polek w wieku 25–64 lata wciąż w znaczącym stopniu (w ponad 40%) jest odpowiedzialna za ich przeciętnie krótsze życie w porównaniu z mieszkankami państw Europy Zachodniej. W przypadku kobiet, nadumieralność w Polsce dotyczyła przede wszystkim chorób układu krążenia oraz nowotworów.

Wzrost umieralności z powodu chorób nowotworowych wynika zarówno ze zjawiska starzenia się ludności, jak i nasilonego narażenia populacji na czynniki rakotwórcze.<sup>5</sup> Nowotwory złośliwe stanowią drugą przyczynę zgonów w Polsce, powodując w 2018 roku 23,1% zgonów kobiet. Stanowią one istotny problem zdrowotny przede wszystkim u osób w młodym i średnim wieku (25–64 lat). Zjawisko to jest szczególnie widoczne w populacji kobiet, w której od kilku lat nowotwory są najczęstszą przyczyną zgonów przed 65. rokiem życia, stanowiąc 31% zgonów młodych i 48% zgonów w średnim wieku. W populacji kobiet wiodącymi umiejscowieniami nowotworów nadal pozostają: piersi, płuco i jelito grube (okreźnica, odbytnica i odbył), szyjka macicy i nowotwór jajnika. Nowotwory płuca utrzymują pierwszą pozycję wśród nowotworowych przyczyn zgonów kobiet (17,5%), wyprzedzając nowotwory piersi (15%). Dominujące wśród kobiet nowotwory piersi charakteryzowały się w ciągu minionego półwiecza stale rosnącą zachorowalnością. Trendy umieralności na raka piersi zmieniały się kilkukrotnie w ciągu ostatnich trzydziestu lat. Początkowy wzrost śmiertelności został zahamowany w połowie lat 90. ubiegłego wieku, a w latach 1996–2010 notowano jego spadek. W okresie 2010–2018 nastąpiła niekorzystna zmiana trendu, a współczynnik umieralności wzrósł o około 16,5%. Trzecią, najczęstszą przyczyną zgonów wskutek nowotworów złośliwych u kobiet w ciągu ostatnich kilku lat pozostają nowotwory jelita grubego.<sup>6</sup> Według prognoz do 2028 r. nastąpi wzrost zachorowań na nie wśród kobiet o 3,5%. Odsetek kobiet, u których wykonano badania cytologiczne, waha się od kilku do kilkunastu procent (według wyliczeń NFZ w 2016 r. zaledwie 20,5% kobiet uczestniczyło w programie profilaktyki raka szyjki macicy, a wartość ta w roku 2017 była jeszcze niższa i wyniosła 18,73%). Lepiej wygląda profilaktyka raka piersi, choć nadal na mammografię zgłasza się mniej niż połowa kobiet (w 2016 r. – 40,82%, w 2017 r. – 39,40%).<sup>7</sup> Lekarze i pacjenci na zmiany systemowe w onkologii, w tym tej zajmującej się nowotworami kobiecymi, czekają od miesięcy. Obecnie, gdy do Polski przybyły tysiące kobiet z Ukrainy - niektóre w trakcie leczenia onkologicznego – pojawiło się kolejne wyzwanie. Zdaniem ekspertów - olbrzymie. Kryzys migracyjny powiększa ten wywołany przez pandemię: w ostatnich dwóch latach spadła liczba wizyt u ginekologa, więc więcej niż przed pandemią (a wtedy również nie było najlepiej) polskich kobiet ma nowotwory w późnych stadiach.<sup>8</sup>

Choroby autoimmunologiczne dotyczą kobiet aż 2-3 razy częściej niż mężczyzn. Cechą schorzeń autoimmunologicznych jest to, że pojawiają się przed 30. rokiem życia. Należy do nich wiele jednostek

<sup>4</sup> Narodowy Test Zdrowia Polaków 2020 Raport <https://www.nn.pl/dam/zasoby/raporty/Narodowy-Test-Zdrowia-Polakow-2020-raport.pdf>

<sup>5</sup> Dokument „Zdrowa przyszłość. Ramy strategiczne rozwoju systemu ochrony zdrowia na lata 2021-2027, z perspektywą do 2030 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/zdrowa-przyszlosc--strategia-rozwoju-ochrony-zdrowia-na-kolejne-dziewiec-lat>

<sup>6</sup> Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. KRŃ [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2018.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf)

<sup>7</sup> Dokument „Zdrowa przyszłość. Ramy strategiczne rozwoju systemu ochrony zdrowia na lata 2021-2027, z perspektywą do 2030 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/zdrowa-przyszlosc--strategia-rozwoju-ochrony-zdrowia-na-kolejne-dziewiec-lat>

<sup>8</sup> <https://pap-mediroom.pl/zdrowie-i-styl-zycia/diagnostyka-i-leczenie-onkologiczne-kryzys-migracyjny-kolejne-wyzwanie>

chorobowych, które mogą obejmować różne narządy i układy w organizmie: przewód pokarmowy, układ nerwowy, tkankę łączną, skórę czy też gruczoły wydzielania wewnętrznego. Do chorób autoimmunologicznych zalicza się m. in. nieswoiste zapalenia jelit - chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego, stwardnienie rozsiane, łuszczycę, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa oraz łuszczycowe zapalenie stawów. Często pomijanym aspektem przewlekłych chorób zapalnych są szczególne wyzwania i różnice w leczeniu związane z płcią. Przykładowo, niektóre kobiety z określonymi schorzeniami są znacznie później niż mężczyźni trafnie zdiagnozowane pod kątem ich choroby, co może wpłynąć na wynik leczenia. Niektóre przewlekłe choroby zapalne mogą również powodować u kobiet większy ból, stres i zmęczenie niż u mężczyzn z takimi samymi schorzeniami. Ponadto, kobiety cierpiące na przewlekłe choroby zapalne mogą mieć różne obawy zdrowotne, np. dotyczące planowania rodziny, a jednocześnie mogą nie czuć się wystarczająco pewnie, by zadać właściwe pytania swojemu lekarzowi prowadzącemu.

Na część chorób mózgu zapada więcej populacji żeńskiej. Jaskrawym przykładem jest depresja, na którą cierpi około 2 razy więcej kobiet niż mężczyzn. Istotną rolę odgrywają tutaj czynniki hormonalne, genetyczne i psychospołeczne. Problem występowania depresji poporodowej dotyka około 7-13% kobiet w połogu. Dotyczy ona 3,1-4,9% kobiet w ciąży.<sup>9</sup> Dane NFZ wskazują, że w 2018 r. świadczeń z rozpoznaniem depresji udzielono 631,6 tys. osób, a aż 73% z nich stanowiły kobiety.<sup>10</sup> Kolejnym przykładem jest migrena, która występuje dwa razy częściej u kobiet, gdzie obserwuje się również jednoznaczny wzrost rozpowszechnienia migreny wraz z wiekiem. Największą wartość oszacowania otrzymano dla około 40 roku życia, a więc potencjalnie największych możliwości zawodowych, gdy można korzystać zarówno z sił witalnych (o ile nie są ograniczone przez chorobę), jak i ze zdobytego już doświadczenia. Kobiety cierpiące na migrenę, będące w wieku około 40 lat znajdują się więc w wyjątkowo niekorzystnej sytuacji w porównaniu z kobietami zdrowymi znajdującymi się w tym samym wieku. Doświadczają one szeregu objawów ograniczających ich możliwości, spotykając się z takimi samymi oczekiwaniami, jakie są stawiane kobietom zdrowym. Kolejnym okresem, w którym objawy migreny wyraźnie się nasilają jest czas menopauzy, która poza migreną może wywoływać wiele innych dolegliwości.<sup>11</sup>

W 2018 r. kobiety w Polsce mogły oczekiwać, że przeżyją w zdrowiu (bez ograniczonej sprawności) 64,3 lat (79% długości życia). Różnica w oczekiwanej długości życia w zdrowiu kobiet w Polsce (3,8 lat) jest obecnie największa w krajach UE.<sup>12</sup> Tylko co czwarta kobieta powyżej 50. roku życia była aktywna zawodowo (26,2%) w 2019 r.<sup>13</sup> Według danych ZUS w 2020 r. świadczenia wypłacone kobietom związane z niezdolnością do pracy (renty, absencje chorobowe, zasiłki) wyniosły ok. 21 mld zł i stanowiły 49,2% wydatków ogółem. Co ciekawe – kobiety generowały więcej absencji chorobowej, ale mniej rent, w porównaniu z mężczyznami. W populacji żeńskiej największy udział wydatków stanowiły wydatki związane z opieką położniczą z powodu stanów związanych głównie z ciążą (O26) – 21,0%, z reakcjami na ciężki stres i zaburzenia adaptacyjne (F43)

---

<sup>9</sup> <https://forumprzeciwdepresji.pl/depresja/kazdy-moze-miec-depresje/depresja-u-kobiet>

<sup>10</sup> NFZ o zdrowiu. Depresja 2020 <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja>

<sup>11</sup> Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego systemu ochrony zdrowia. PZH 2019

<https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/RAPORT-MIGRENA-ca%C5%82y.pdf>

<sup>12</sup> Raport „Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania”. PZH 2020

<http://bazawiedzy.pzh.gov.pl/wydawnictwa>

<sup>13</sup> Osoby powyżej 50. roku życia na rynku pracy w 2019 roku GUS 2021 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/opracowania/osoby-powyzej-50-roku-zycia-na-ryнку-pracy-w-2019-roku,19,4.html>

– 3,5%, zaburzeniami korzeni nerwowych (G54) i ostrymi zakażeniami dróg oddechowych (J06) – po 2,8% oraz schizofrenią (F20) i innymi chorobami krążka międzykręgowego (M51) – po 2,4%.<sup>14</sup>

Reasumując, zdrowie kobiet powinno być traktowane jako najcenniejsza inwestycja z perspektywy polskiego społeczeństwa. Jest to bowiem nie tylko zdrowie jednej osoby, lecz także zabezpieczenie funkcjonowania całej rodziny. Edukacja zdrowotna, profilaktyka i zdrowy styl życia powinny możliwie długo utrzymywać optymalny stan zdrowia kobiety, a w przypadku wczesnie rozpoznanej choroby właściwa diagnostyka, terapia i rehabilitacja gwarantować szybki powrót do zdrowia lub godne życie z chorobą przewlekłą.

Poniżej opisano przykładowe problemy zdrowotne z zakresu zdrowia kobiety.

## Spis treści

Onkologia .....	5
Szczepienia przeciwko HPV w efektywnej profilaktyce raka szyjki macicy .....	5
Irynotekan liposomowy w terapii raka trzustki .....	6
Sacituzumab govitecan w terapii potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, triple-negative breast cancer) .	8
Dostarlimab w terapii raka endometrium (trzonu macicy) .....	9
Dostęp do diagnostyki nowotworów BRCA-zależnych .....	9
Dostęp do icksazomibu w terapii szpiczaka plazmocytoowego .....	11
Neurologia.....	13
Toksyna botulinowa w terapii migreny przewlekłej .....	13
Galkanezumab w terapii migreny przewlekłej.....	14
Cukrzyca .....	15
Semaglutyd we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq$ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym.....	15
Dulaglutyd we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq$ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym.....	16
System ciągłego pomiaru glikemii metodą skanowania (isCGM) w terapii cukrzycy u kobiet z cukrzycą ciążową i przedciążową .....	17
Gastroenterologia .....	19
Podskórna forma wedolizumabu w terapii nieswoistych zapaleń jelit - choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodzącego Zapalenia Jelita Grubego .....	19
Alergologia .....	20

<sup>14</sup> Wydatki na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z niezdolnością do pracy w 2020 r. ZUS 2021

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

Lanadelumab w leczeniu zapobiegawczym dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego (HAE).....	20
Chirurgia .....	21
Zabieg rekonstrukcji zwieraczy w terapii nietrzymania gazów i stolca, jako powikłania porodu u kobiet	21
Bezpieczeństwo leków w Polsce – podstawowe leki w terapii kobiety.....	22

## Onkologia

### Szczepienia przeciwko HPV w efektywnej profilaktyce raka szyjki macicy

Ministerstwo Zdrowia deklaruje dwutorowe podejście do wdrażania szczepień przeciwko HPV, które ma opierać się na wprowadzeniu programu profilaktyki zdrowotnej powszechnych i bezpłatnych szczepień przeciwko HPV od stycznia 2022 r. dla danej populacji dziewcząt, uzupełnionego o refundację apteczną szczepionki dla pozostałych roczników. Od 1 listopada 2021 roku jedna z dostępnych na rynku szczepionek przeciwko HPV jest objęta w 50% refundacją apteczną, to dobry początek, jednak Ministerstwo nie powinno ustawać w swoim wysiłku nad wdrażaniem programu profilaktyki zdrowotnej szczepień przeciwko HPV, który powinien być podstawą profilaktyki raka szyjki macicy. Tylko bezpłatny i powszechny dostęp do szczepień w ramach programu zdrowotnego może zagwarantować wyszczepialność na poziomie 60%, a taki poziom jest celem zapisanym w Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO). Projekt programu zdrowotnego został opracowany przez organizacje pacjentów i przedstawiony Ministerstwu Zdrowia. Niezbędne jest stworzenie finalnej jego wersji, a także wprowadzenie odpowiednich zapisów legislacyjnych, które umożliwią zakup przez Ministerstwo Zdrowia szczepionek zalecanych, dla potrzeb realizacji programu.

HPV to wirus wywołujący raka szyjki macicy oraz inne nowotwory i choroby HPV-zależne, które przez Światową Organizację Zdrowia uznawane są za jeden z globalnych problemów zdrowia publicznego. W ramach eliminacji zachorowań na raka szyjki macicy wiele krajów w Europie i na świecie wprowadziło bezpłatne szczepienia przeciwko HPV, a Europejski Plan Zwalczania Raka zakłada zaszczepienie co najmniej 90% populacji docelowej dziewcząt w UE oraz znaczne zwiększenie liczby szczepień chłopców do 2030 roku. Polska jest jedynym krajem w Unii Europejskiej, w którym narodowy program zdrowotny dotyczący szczepień przeciwko HPV jeszcze nie istnieje. Wprowadzenie szczepionki przeciwko HPV do 50% refundacji aptecznej i dalsze deklaracje Ministerstwa Zdrowia dotyczące wprowadzenia od stycznia 2022 roku programu bezpłatnych, nieobowiązkowych szczepień przeciwko HPV dla 12-latek to dobry fundament do stworzenia rozwiązania, które zapewni efektywną profilaktykę raka szyjki macicy.

O efektywności szczepień ochronnych, nie tylko przeciwko HPV, możemy mówić wtedy, gdy zostanie osiągnięta tzw. odporność zbiorowa, a więc zaszczepionych będzie co najmniej 60% populacji, a w niektórych chorobach zakaźnych ta liczba powinna być jeszcze większa. Tylko wtedy rozprzestrzenianie się wirusa można skutecznie zahamować. Doświadczenia innych krajów pokazują, że jedynie bezpłatne programy zdrowotne mogą zapewnić wymagany poziom wyszczepialności. Zaproponowany program profilaktyki zdrowotnej obejmie dziewczynki i chłopców w określonym wieku, a refundacja apteczna będzie dobrym uzupełnieniem możliwości szczepień dla osób, które chciałyby się zabezpieczyć przed wirusem HPV, a które do programu się nie zakwalifikują.

Program profilaktyki zdrowotnej dotyczący szczepień przeciwko HPV powinien umożliwić rodzicom dostęp do bezpłatnej szczepionki w gabinetach pediatrycznych lub gabinetach POZ. Rodzice powinni móc, po rozmowie z lekarzem, wybrać preparat, który według nich będzie najlepszy dla ich dziecka.

W Polsce rośnie liczba rodziców, którzy nie decydują się na szczepienie swoich dzieci. Dotyczy to szczepień obowiązkowych, a więc wdrażanie szczepień przeciwko HPV, które będą nieobowiązkowe, a jedynie zalecane powinno być poprzedzone szeroko zakrojoną kampanią edukacyjną, która będzie kontynuowana w trakcie realizacji programu profilaktyki zdrowotnej. Niezbędna jest edukacja młodzieży, a także ich

opiekunów nie tylko w zakresie wirusa HPV, ale także w zakresie raka szyjki macicy i możliwości jego zapobiegania. Młodzież powinna wiedzieć co to jest wirus HPV, gdzie występuje, jak można się nim zakazić, jakie choroby może wywołać i co zrobić, aby się przed nim uchronić. Rak szyjki macicy to nowotwór, którego występowanie można znacznie ograniczyć dzięki szczepieniom profilaktycznym. Szczepienie przeciwko HPV daje wymierne korzyści zdrowotne. To najskuteczniejszy sposób zapobiegania chorobom HPV-zależnym.

Badania obserwacyjne przeprowadzone w 14 krajach, w których stosowane są powszechne szczepienia przeciwko HPV potwierdzają ich skuteczność w zmniejszaniu zachorowalności, a dzięki temu śmiertelności z powodu raka szyjki macicy. Szczepienia przeciwko HPV wpłynęły na zmniejszenie liczby przypadków neoplazji nabłonkowej szyjki macicy (CIN), brodawek płciowych i zakażenia onkogennymi podtypami wirusa HPV (16, 18, 31, 33 i 45) u kobiet. W Australii, gdzie szczepienia populacyjne są prowadzone od ponad 10 lat bliskie jest wyeliminowanie zachorowań na raka szyjki macicy.

W Polsce niezbędne jest jak najszybsze wdrożenie rozwiązań, które pozwolą chronić polską młodzież przed wirusem HPV. Tylko takie działania mogą wpłynąć na znaczne zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności na raka szyjki macicy i inne nowotwory HPV-zależne.

### Irynotekan liposomowy w terapii raka trzustki

Rak trzustki w Polsce jest przyczyną 3% wszystkich diagnoz onkologicznych. Zajmuje 10. pozycję pod względem zachorowalności – rocznie raka trzustki rozpoznaje się u około 4 000 chorych, z tego aż u ponad 80% w momencie rozpoznania występują już przerzuty. Pod względem przyczyn zgonów z powodu chorób nowotworowych rak trzustki zajmuje 6. pozycję. Jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów – szansę na 5-letnie przeżycie ma zaledwie ok 5% pacjentów, a rok od postawienia diagnozy przeżywa zaledwie 25 proc. chorych. W krajach UE i UK przeżywalność utrzymuje się na stałym poziomie od lat 70. ubiegłego wieku, a 10-letnia przeżywalność wynosi 1%. Tylko ok. 20% przypadków RT jest operacyjnych/potencjalnie operacyjnych. W takich przypadkach wskazana jest terapia adjuwantowa w oparciu o gemcytabinę, która wykazała skuteczność kliniczną w badaniach Conco001 oraz ESPAC-3.(DFS – 13,4 mies., OS – 22,8 mies.). Ogromny postęp w zakresie terapii i rokowań w niektórych rakach (np. piersi czy prostaty), nie poprawił rokowań dla pacjentów z rakiem trzustki. RT pozostaje wciąż w czołówce raków o najgorszym rokowaniu. To sprawia, że RT jest nowotworem o niezaspokojonych potrzebach medycznych. Fatalne rokowanie w raku trzustki związane jest z budową guza nowotworu, która jest odmienna od pozostałych raków: w guzie dominuje podścielisko łącznotkankowe, jest on słabo unaczyniony, co ogranicza penetrację leków do guza, wewnątrz guza jest mało komórek immunokompetentnych, które są punktem uchwytu dla leków immuno-onkologicznych. Nowotwór ten jest mało wrażliwy na terapie celowane. W RT największe innowacje dotyczą form podawania chemioterapii, a nie wprowadzenia nowych leków - lekarze mają bardzo ograniczone możliwości terapeutyczne w tej chorobie. Poza standardową chemioterapią, możliwości leczenia raka trzustki wciąż pozostają ograniczone. Na świecie dostępne są opcje terapii celowanej, takie jak inhibitory TRK dla pacjentów z fuzją NTRK. Dodatkowo, immunoterapia może być opcją dla wąskiego grona pacjentów z chorobą o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej. Pacjenci z mutacjami germinalnymi BRCA mogą być kwalifikowani do leczenia inhibitorami PARP. Tylko około 5% pacjentów z rakiem trzustki kwalifikuje się do tych ukierunkowanych terapii. Pozostałe 95% pacjentów ma wciąż bardzo ograniczone możliwości leczenia; mimo wielu przeprowadzonych prób klinicznych nie udało się wykazać efektywności kolejnych molekuł.

Jedyną nową opcją terapeutyczną, która wykazała się skutecznością i bezpieczeństwem, i została zarejestrowana przez FDA i EMA jest lek irynotekan liposomowy. Irynotekan liposomowy blokuje enzym zwany topoizomerazą I. Poprzez blokowanie tego enzymu komórki nowotworowe nie mogą się rozmnażać i w końcu umierają. W preparacie irynotekan liposomowy jest zawarty w małych cząsteczkach tłuszczu zwanych "liposomami". Liposomy gromadzą się wybiórczo w obrębie raka trzustki i następnie powoli uwalniają lek, dzięki czemu może on działać dłużej w obrębie guza. Irynotekan liposomowy jest stosowany w II linii leczenia i jest rekomendowany przez międzynarodowe wytyczne: ESMO, NCCN, ASCO. Zarejestrowane wskazanie to leczenie gruczolakoraka trzustki z przerzutami, w połączeniu z 5-

fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną (LV), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie. Standardem terapii postaci przerzutowej raka trzustki w 1 linii u pacjentów PS 0-1, według wytycznych ESMO oraz NCCN jest polichemioterapia FOLFIRINOX lub nab-paklitaxel w połączeniu z gemcytabiną. Obie opcje terapeutyczne uznane są jako równoznaczne pod względem skuteczności. Irynotekan liposomowy jest pierwszym i jedynym lekiem zarejestrowanym dla dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki, wykazujących progresję choroby po terapii opartej na gemcytabinie, którego skuteczność w zakresie istotnego przedłużenia OS została wykazana w randomizowanej próbie klinicznej (badanie NAPOLI-1). Badanie NAPOLI-1 wykazało istotne statystycznie i znaczące klinicznie wydłużenie OS o 45%(całkowita korzyść OS – 1,9 mies.; Irynotekan liposomowy+5FU+LV 6,1 mies. vs 4,2 mies. w ramieniu 5FU+LV). Zastosowanie terapii opartej na irynotekanie liposomowym pozwoliło pacjentom na wydłużenie OS o 45% (vs grupa 5FU+LV). Po 12 miesiącach terapii nadal żyło 26% pacjentów stosujących terapię opartą na irynotekanie liposomowym (vs 16% grupa porównywana). U pacjentów, którzy otrzymali min. 80% intensywność leczenia w ciągu pierwszych 6 tygodni terapii zaobserwowano największe korzyści – wydłużenie mediany OS o 75% (3,8 mies.; 8,9 mies vs 5,1 mies.) vs. grupa porównywana. W analizie post hoc wykazano, że w grupie pacjentów dobrego rokowania: z PS Karnofsky => 90 ; u pacjentów poniżej 65 roku życia, z niskimi mianami Ca 19.9, wskaźnikiem limfocyty/neutrofile poniżej lub = 5 oraz bez przerzutów do wątroby OS wyniósł ponad 1 rok. Zamknięcie cząsteczki leku irynotekan liposomowy w nanoliposomie pozwala na wydłużenie czasu obecności i aktywności leku w obrębie guza nowotworowego oraz zwiększa konwersję do aktywnego metabolitu SN-38 i wydłuża czas na jego ekspozycję. W oparciu o dane z badania Napoli-1: terapia lekiem irynotekan liposomowy nie pogarsza jakości życia chorych. AEs podczas terapii mają przewidywalny charakter, są łatwe w większości przypadków do zarządzenia, poprzez leczenie objawowe lub dostosowanie dawki terapii do stanu pacjenta.<sup>15</sup> Irynotekan liposomowy został zarejestrowany w Unii Europejskiej 14 października 2016 r. i aktualnie jest refundowany w 17 krajach wspólnoty.<sup>16</sup> Refundowane wskazanie to: Leczenie gruczolakoraka trzustki z przerzutami, w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną (LV), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie.<sup>17</sup>

Postęp w leczeniu raka trzustki w minionych 40 latach jest bardzo niewielki. Terapia wydłużająca życie w raku trzustki to ogromna niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Ze względu na agresywność choroby, szczególnie istotna byłaby możliwość kontroli choroby na jak najwcześniejszym etapie, w I linii leczenia. Jednym z czynników ryzyka jest wystąpienie dobrze poznanej już w medycynie mutacji w genach BRCA, która występuje u ok. 4-7% pacjentów chorujących na raka trzustki. Bez względu na stadium choroby, 5-letnie przeżycia w tej grupie pacjentów szacuje się na 3,6-6,1%. Osoby BRCA+ mają 3,5 razy większe ryzyko wystąpienia raka trzustki, chorują młodziej – mediana wieku to 63 lata vs 70 lat.

Nadzieją dla pacjentów z rakiem trzustki, dziedzicznymi mutacjami BRCA po uprzednim leczeniu minimum 16-tygodniami chemioterapii opartej o platyny – może być leczenie inhibitorem PARP – olaparybem. Badanie POLO (III fazy) pokazuje, że olaparyb dwukrotnie wydłuża medianę przeżycia wolnego od progresji oraz wydłuża o prawie 8 miesięcy czas do wystąpienia drugiej progresji lub śmierci. Po 3 latach stosowania terapii żyje dwukrotnie więcej pacjentów, a po 5 – niemal trzykrotnie. Olaparyb to pierwsza i jedyna zarejestrowana w UE terapia celowana przeznaczona dla pacjentów z rakiem trzustki BRCA+. Najnowsze wytyczne NCCN 2021 rekomendują olaparyb w przerzutowym raku trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA po uprzedniej chemioterapii opartej o platynie.

---

<sup>15</sup> [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/download/66378/49509](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/download/66378/49509)

<sup>16</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1130.htm>

<sup>17</sup> [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161014135718/anx\\_135718\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161014135718/anx_135718_pl.pdf)

## Sacituzumab govitecan w terapii potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, triple-negative breast cancer)

Rak piersi był w roku 2020 najczęściej diagnozowanym spośród nowotworów złośliwych na świecie. W Polsce sytuacja jest podobna. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 r. w Polsce stwierdzono 18 529 nowych zachorowań na ten nowotwór, a z powodu raka piersi zmarło 6670 kobiet. Szczyt zachorowań występuje u kobiet w wieku 50-69 lat. 1 na 8 kobiet zachoruje na ten nowotwór w ciągu swojego życia. Podział molekularny ma znaczenie dla ustalenia dalszego postępowania terapeutycznego, odbywa się poprzez ocenę: ekspresji receptorów ER, ekspresji receptorów PgR oraz statusu receptora HER2. Uwzględniając powyższe, czyli ocenę ekspresji receptorów, raka piersi możemy podzielić na 4 główne podtypy: HR+/HER2- (Luminal A), HR+/HER2+ (Luminal B), HR-/HER2+ (HER2-enriched) oraz HR-/HER2 (TNBC). Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC, triple-negative breast cancer) to nowotwór, który nie wykazuje obecności receptorów estrogenowych (ER), receptorów progesteronowych (PgR) i nadekspresji ludzkiego naskórkowego receptora typu 2 (HER2, human epidermal receptor 2) w ocenie immunohistochemicznej. Ujemne wyniki oceny tych parametrów oznaczają, że proliferacja (rozwój) komórek tego nowotworu i jego progresja nie są stymulowane przez receptory dla estrogenu i progesteronu ani poprzez receptor HER2. Rak potrójnie ujemny stanowi około 10-15% wszystkich nowotworów piersi. Według danych z Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie w latach 2016–2018 w Polsce pierwotne TNBC stanowiły 9,6%, a rozsiane (czyli z przerzutami) - 17,9%. TNBC, jest podtypem biologicznym raka piersi charakteryzującym się najgorszym rokowaniem i najczęstszym występowaniem u chorych w młodszym wieku. Wynika to z samej biologii komórek nowotworowych, charakteryzujących się większą dynamiką wzrostu, większą złośliwością kliniczną, niższym zróżnicowaniem komórek nowotworu, ale również z braku możliwości zastosowania wielu terapii systemowych skutecznych w innych podtypach biologicznych raka piersi, takich jak hormonoterapii czy terapii anty-HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2 -receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu). Wobec tego bardzo ważny jest dalszy rozwój terapii systemowych dostępnych dla tej grupy chorych. Przeciwnowotworowe leczenie systemowe (inaczej „układowe”) polega na stosowaniu leków podawanych w taki sposób, by działały na cały organizm. Obecnie można wskazać trzy główne sposoby przeciwnowotworowego leczenia systemowego: chemioterapia, czyli leczenie cytotoksyczne (powodujące śmierć komórek); hormonoterapia, czyli celowe oddziaływanie na produkcję/działanie hormonów (rzadko wywołuje śmierć komórek, ale często powoduje zatrzymanie ich rozwoju – leczenie cytostatyczne); leczenie biologiczne, czyli wpływające na działanie układu odpornościowego i ukierunkowane na określone cele molekularne (np. szczególne receptory na powierzchni komórek). Część przypadków TNBC ściśle wiąże się z zaburzeniami genów BRCA i ich produktów białkowych. W grupie kobiet z mutacją w genie BRCA1 75% rozpoznawanych raków piersi ma postać raka potrójnie ujemnego. Ogólna charakterystyka TNBC to: agresywny przebieg kliniczny, bardzo ograniczona liczba opcji terapeutycznych, gorsze prognozy przeżycia 5-letniego w porównaniu do innych podtypów molekularnych oraz wyższe ryzyko występowania przerzutów do narządów trzewnych (najczęściej płuca - 40%, mózg - 30%, wątroba - 20%, kości - 10%), występuje częściej u kobiet młodszych, w wieku przedmenopauzalnym. Wytyczne europejskie (ESMO - European Society of Medical Oncology) rekomendują u pacjentek we wczesnym stadium choroby zastosowanie chemioterapii. Gdy pacjentka przestaje odpowiadać na leczenie i pojawią się przerzuty, rekomendowane są inhibitory PARP (w przypadku wystąpienia mutacji BRCA), immunoterapia lub kontynuowana jest chemioterapia. W kolejnym etapie preferowaną opcją jest terapia lekiem - sacituzumab govitecan lub w przypadku braku jego dostępności - chemioterapia. Pacjentki z przerzutowym TNBC (mTNBC) gorzej odpowiadają na chemioterapię niż pacjentki z innymi podtypami. Pozytywna odpowiedź na to leczenie uzyskiwana jest u maksimum 10-15% chorych z mTNBC. Mediana przeżycie całkowitego (OS) dla pacjentek z mTNBC leczonych konwencjonalną chemioterapią to 9-12 miesięcy. Lek został zarejestrowany przez EMA w listopadzie ubiegłego roku. 25



lutego lek sacytuzumab gowitekan został ujęty w opublikowanym przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2022. Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości Agencji sacytuzumab gowitekan zakwalifikowany został do kategorii A, czyli technologii przewidzianych do finansowania w ramach Funduszu Medycznego w pierwszej kolejności.

### Dostarlimab w terapii raka endometrium (trzonu macicy)

Rak trzonu macicy to najczęstszy nowotwór narządu rodnych kobiet w Polsce: szósty pod względem częstości zachorowań u kobiet nowotwór na świecie, a czwarty w krajach wysoko rozwiniętych. W Polsce notuje się ok. 6 tys. nowych zachorowań rocznie, co oznacza, że dziennie 16 kobiet dowiaduje się, że ma ten typ nowotworu. Liczba zachorowań rośnie, co jest związane z procesami demograficznymi, w tym starzeniem się populacji i spadkiem dzietności. Rak endometrium zwykle rozwija się u kobiet powyżej 45. roku życia, głównie po menopauzie. Rokowania są zazwyczaj dobre, ponieważ najczęściej choroba zostaje zdiagnozowana we wczesnych stadiach, gdyż pierwsze objawy są bardzo charakterystyczne: nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych. Skłania to kobiety do szybkiego zgłoszenia się do lekarza. Niestety, w ok. 10–15 proc. przypadków następuje wznowa, a u ok. 10–15 proc. pacjentek jest on wykrywany już w formie zaawansowanej. Te przypadki są trudne do leczenia: 5-letnie przeżycia nie przekraczają 19–20 proc. Wymaga to nowego podejścia do terapii. Nadziej na leczenie trudnych przypadków okazało się wykrycie w tych guzach defektu genów naprawy niedopasowań (dMMR) i niestabilności mikrosatelitarnej (MSI). – Okazuje się, że aż 30 proc. raków endometrium ma cechy niestabilności mikrosatelitarnej. W UE i USA rekomendowane jest wykonywanie badań w kierunku niestabilności mikrosatelitarnej u wszystkich chorych z rakiem endometrium. Leczeniem z wyboru dla tych chorych jest immunoterapia, a przede wszystkim tzw. inhibitory punktów kontrolnych. To leki, które odwracają hamowanie odpowiedzi immunologicznej. Pozwalają układowi immunologicznemu znów „zobaczyć” komórkę nowotworową i ją zwalczać. Nie daje się on już „oszukać” nowotworowi. U chorych z rakiem endometrium takim lekiem zarejestrowanym w Polsce jest dostarlimab. W badaniu GARNET prowadzonym u pacjentek z rakiem endometrium z cechami niestabilności mikrosatelitarnej aż 42 proc. chorych z nawrotami choroby lub zaawansowanym nowotworem uzyskało odpowiedź na leczenie, a u 58 proc. uzyskano kontrolę choroby. Wyniki tego badania są jednoznacznie pozytywne, a lek jest bardzo dobrze tolerowany.<sup>18</sup> Dostarlimab to pierwsze przeciwciało anty-PD-1 dopuszczone w kwietniu 2021 r. przez Komisję Europejską do stosowania w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium u kobiet, które wcześniej były leczone nieskutecznie.<sup>19</sup> Niestabilność mikrosatelitarna powoduje oporność na chemioterapię, za to wrażliwość na leki immunologiczne (inhibitory punktów kontrolnych). To leczenie jest skuteczne u kobiet, których guzy mają właśnie tę cechę.

### Dostęp do diagnostyki nowotworów BRCA-zależnych

Mutacje w genach BRCA 1/2 mogą być przyczyną wystąpienia raka jajnika, raka piersi, raka trzustki i raka prostaty. Często zapomina się, że mutacje w genach BRCA1/2 mogą być dziedziczone od obojga rodziców. Nosiciele mutacji w genach BRCA1/2 mają większe ryzyko wystąpienia nowotworu jajnika, prostaty, trzustki, piersi. A jeśli zachorują to zazwyczaj w młodszym wieku, co istotnie wpływa zarówno na ich życie, jak i ich rodzin. Niestety w dalszym ciągu liczba badań diagnostycznych (są refundowane) u kobiet chorujących na raka jajnika nie przekracza 30%. Kluczowe jest stworzenie wytycznych dot. diagnostyki w kierunku mutacji w genach BRCA, które skupią się na wszystkich nowotworach BRCA-zależnych i wprowadzenie ich do codziennej praktyki. Rozwiązaniem w przypadku raka jajnika może być powiązanie procedury operacji z diagnostyką, co oznacza, że operacja zostanie rozliczona wówczas, gdy pacjentka będzie miała przeprowadzone badanie z tkanki w kierunku mutacji BRCA1/2. W przypadku raka piersi, trzustki, prostaty, istotne będzie wdrożenie standardu postępowania, który określiłby na jakim etapie i

<sup>18</sup> <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2771011>

<sup>19</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1538.htm>

komu należy wykonać diagnostykę w kierunku wystąpienia mutacji BRCA1/2. Wszyscy zdrowi nosiciele mutacji w genach BRCA powinni zostać objęci działaniami profilaktycznymi. Obecnie ogromnym problemem jest niepewność w związku z funkcjonowaniem „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe”, w ramach którego rodziny osób BRCA+ były pod opieką profilaktyczną. Pacjenci są głęboko zaniepokojeni sytuacją, ponieważ brakuje informacji, co obecnie dzieje się z programem. Nikt z organizacji pacjentów do tej pory nie został też poproszony o uczestnictwo w pracach nad programem.

Rak jajnika jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów ginekologicznych. Szansę na wyleczenie mają pacjentki jedynie w pierwszej linii leczenia, ponieważ kiedy pojawi się pierwszy nawrót, już wiadomo, że jest to choroba nieuleczalna. Dlatego tak ważne jest, aby nowozdiagnozowane pacjentki otrzymały jak najskuteczniejsze leczenie na samym początku postępowania medycznego. Wybór optymalnej terapii jest ściśle powiązany z oznaczeniem u każdej pacjentki statusu mutacji w genach BRCA. Procedura ta powinna mieć charakter obligatoryjny. Daje bowiem informację nie tylko o spodziewanych efektach leczenia chorej, lecz także pozwala na podjęcie działań profilaktycznych w przypadku jej rodziny. Dodatkowo, obecnie program lekowy B.50 nie daje możliwości zastosowania inhibitora PARP w połączeniu z bewacyzumabem, dlatego istotna będzie zmiana zapisów programu lekowego tak, aby umożliwić jednoczesne podawanie obydwu terapii. Badania wskazują, że taki schemat niemal 3-krotnie bardziej wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby niż stosowanie samego bewacyzumabu (z 5,7 mies. do 15,5 mies.) – to jest dodatkowy czas dany pacjentce, którego obecnie nie ma.

Wystąpienie mutacji w genach BRCA u pacjenta chorującego na raka prostaty to świadomość zupełnie innej, trudniejszej choroby. Pacjenci chorują w młodszym wieku, ich choroba jest bardziej agresywna, częściej dochodzi do przerzutów. Wykrycie mutacji w genach BRCA u pacjentów z rakiem prostaty to jednocześnie możliwość dobrania precyzyjniejszego leczenia. Szansą dla tej grupy pacjentów może być inhibitor PARP – olaparyb, którego zastosowanie w leczeniu raka prostaty wydłuża przeżycie całkowite w chorych BRCAm o niemal rok [w adjustowanej analizie].

Jednym z czynników ryzyka wystąpienia raka trzustki jest obecność mutacji w genach BRCA, która występuje u ok. 4-7% pacjentów chorujących na ten nowotwór. Osoby BRCA+ mają 3,5 razy większe ryzyko wystąpienia raka trzustki oraz chorują młodziej – mediana wieku to 63 lata vs 70 lat. Nadzieją dla pacjentów z mutacjami BRCA po uprzednim leczeniu chemioterapią opartej o platynę – może być leczenie inhibitorem PARP – olaparybem, zastosowanie którego dwukrotnie wydłuża 3-letnie przeżycia całkowite – z niemal 18% do niemal 34%.

5-15% raków piersi jest związanych z genetycznymi dziedzicznymi mutacjami, w tym w genach BRCA. Germinalne mutacje BRCA zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi o 45-65%! Kobiety będące nosicielkami chorują ciężiej, w młodszym wieku (40-46 lat vs. 65 lat), występuje u nich większe i szybsze ryzyko nawrotu choroby i przerzutów odległych; mają większe ryzyko rozwoju przerzutów wielonarządowych i przerzutów do mózgu; mają również większe ryzyko wystąpienia raka piersi w tej samej piersi lub w piersi przeciwnej, ale też większe ryzyko wystąpienia raka jajnika: 40% dla BRCA1 i 18% dla BRCA2. Po zastosowaniu standardu leczenia u chorych z mutacjami BRCA, HER2-/HR+ lub potrójnie ujemnym raku piersi nie ma dostępnych żadnych opcji leczenia, dopóki chora nie progresuje do choroby bardziej zaawansowanej. Leczenie choroby zaawansowanej jest intensywniejsze, inwazyjne, toksyczne i daje gorsze wyniki – dlatego chore powinny dostawać najlepszą możliwą terapię jak najwcześniej. Celem leczenia wczesnego raka piersi jest wyleczenie lub osiągnięcie długoczasowej remisji choroby. Rozwiązaniem może być leczenie inhibitorem PARP – olaparybem, zastosowanie którego wydłuża istotnie statystycznie przeżycia całkowite wg najnowszych doniesień z kongresu ESMO oraz wg wielu ekspertów

wyznacza nowy standard terapii. Obecnie, w zaawansowanym raku jajnika BRCA+ najskuteczniejszą, dostępną opcją terapeutyczną są inhibitory PARP. Zastosowane w I linii leczenia dają nawet nadzieję na wyleczenie. Drugą grupą pacjentek, która mogłaby odnieść spektakularne korzyści z leczenia inhibitorami PARP, są chore z zaawansowanym rakiem jajnika BRCA+, z chorobą resztkową (tzw. chore wysokiego ryzyka nawrotu), które już otrzymują leczenie bewacyzumabem. Badanie PAOLA-1 pokazuje, że zastosowanie leczenia podtrzymującego olaparybem u chorych otrzymujących chemioterapię z bewacyzumabem wydłuża czas do nawrotu choroby o prawie 2 lata (20 miesięcy). Korzyść z takiej strategii leczenia mogłyby odnieść zarówno pacjentki z mutacją w genach BRCA, jak i chore niskiego ryzyka z HRD innymi niż BRCA (zgodnie z zaleceniami NCCN 2021). Zastosowanie tych terapii w połączeniu nie wpływa na profil bezpieczeństwa – jest podobny do sytuacji, gdy są stosowane osobno. W ostatnich miesiącach miały miejsce dwie bardzo ważne zmiany w tym obszarze – refundacja olaparybu i niraparibu w I linii. Jednakże obecnie program lekowy B.50 nie daje możliwości zastosowania inhibitora PARP w połączeniu z bewacyzumabem (około 850 nowych pacjentek rocznie leczonych bewacyzumabem). Zastosowanie bewacyzumabu zwykle wyprzedza wiedzę na temat statusu mutacji BRCA, przez co chore BRCA+ i lekarze w tej sytuacji stają przed trudną decyzją, czy kontynuować leczenie bewacyzumabem bez olaparybu czy też dodać do leczenia bewacyzumabem olaparyb – jednak jest to strategia dotychczas nierefundowana.

### Dostęp do iksazomibu w terapii szpiczaka plazmocytoowego

Średni wiek zachorowania na szpiczaka wynosi 67-70 lat, aczkolwiek z doniesień wiadomo, że w ostatnich latach nastąpił zauważalny wzrost zachorowań w młodszych grupach wiekowych. Dla tych chorych szczególnie ważny jest dostęp do coraz to nowszych terapii, bo oporny i nawrotowy charakter szpiczaka sprawia, że dotychczas stosowane opcje terapeutyczne stają się z czasem nieskuteczne.<sup>20</sup> Następstwem rozwoju szpiczaka mogą być uszkodzenia kości, upośledzenie czynności krwiotwórczej szpiku, uszkodzenie nerek oraz skłonność do zakażeń, co sprawia, że pacjenci najczęściej nie są samodzielni.<sup>21</sup> Kluczowe znaczenie dla jakości życia pacjenta chorego na szpiczaka mnogiego ma wczesna diagnostyka i dostęp do optymalnego leczenia, które wydłuża znacznie czas życia pacjenta. Dzięki nowoczesnym terapiom, szpiczak mnogi z choroby nieuleczalnej staje się chorobą przewlekłą.<sup>22,23</sup> W ostatnich latach za czynnik prognostyczny o największym znaczeniu rokowniczym uważa się obecność aberracji cytogenetycznych.<sup>24</sup> Chorzy z obecnością aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka są szczególnie trudną w leczeniu populacją z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Doświadczenia polskich klinicystów wskazują, że z powodu braku dostępnych terapii, przeżycie tych chorych pozostaje dramatycznie krótkie.<sup>25</sup> Wielkość populacji z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka szacuje się na około 150 chorych rocznie. „Na jakość życia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym wpływ ma zarówno skuteczność leczenia, jak i forma podania leku. Na świecie pojawia się coraz więcej skutecznych terapii doustnych. Wygodne dawkowanie wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjentów i ich opiekunów. Chorzy leczeni ambulatoryjnie są dodatkowo mniej narażeni na ryzyko infekcji. Mniejsza liczba wizyt w szpitalu redukuje również stres związany z chorobą i leczeniem oraz zmniejsza wydatki na dojazdy i obciążenie bliskich związane z częstymi

<sup>20</sup> Hematoonkologia w Polsce. Raport instytutu ochrony zdrowia

[http://docs.wixstatic.com/ugd/065e7f\\_03c004c6c6884023b6cbc3137bc650b6.pdf](http://docs.wixstatic.com/ugd/065e7f_03c004c6c6884023b6cbc3137bc650b6.pdf)

<sup>21</sup> <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/szpiczakplazmocytowy-przebieg>

<sup>22</sup> Jakość życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim jako chorobą przewlekłą, Warszawa 2018 r.

<http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Eksperci-lezczac-chorych-na-szpiczaka-musimy-dbac-o-jakosc-ich-zycia,181519,1013.html>

<sup>23</sup> <https://pulsmedycyny.pl/jak-poprawic-jakosc-zycia-chorych-na-szpiczaka-885806> (dostęp: lipiec 2018 r.)

<sup>24</sup> Charliński G., Wiater E. Szpiczak plazmocytoowy – praktyczne aspekty dotyczące diagnostyki i leczenia. Hematologia 2014; 5(4):317-331.

<sup>25</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/020/UW/020\\_UW\\_7\\_JCzyz\\_18.06.01.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/UW/020_UW_7_JCzyz_18.06.01.pdf)

dojazdami. To bardzo ważne w odniesieniu do jakości życia chorych.”<sup>26</sup> Doustne dawkowanie terapii to istotna redukcja ilości wizyt w szpitalu, a więc zarówno odciążenie finansowe szpitali, jak i personalne. Od dawna stanowiło to ważny aspekt optymalizacji leczenia, a w obecnej sytuacji pandemicznej tylko umocniło swoje znaczenie. Iksazomib jest pierwszym doustnym inhibitorem proteasomu zarejestrowanym w leczeniu szpiczaka mnogiego, co oznacza również, że jest to obecnie jedyna zarejestrowana w pełni doustna terapia trójlekowa w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Iksazomib został zarejestrowany w Unii Europejskiej 21 listopada 2016 r. i uzyskał status leku sierocego.<sup>27</sup> W dodaniu iksazomibu do schematu lenalidomid+deksametazon upatruje się obecnie możliwości zniesienia niekorzystnego rokowniczo wpływu mutacji wysokiego ryzyka cytogenetycznego progresji.<sup>28</sup> Analiza podgrup w badaniu rejestracyjnym w zależności od ryzyka cytogenetycznego wykazała, że stosowanie iksazomibu znosi niekorzystne rokowanie u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Dzięki terapii iksazomibem grupa ta odpowiadała na leczenie podobnie jak pacjenci bez wskaźników wysokiego ryzyka. Od maja 2021 r. iksazomib jest refundowany w schemacie IRd (Iksazomib+lenalidomid+deksametazon) – w ramach programu lekowego leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) dla populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, stanowiącym czynnik prognostyczny o największym negatywnym znaczeniu rokowniczym. Biorąc pod uwagę wyniki badania klinicznego TOURMALINE-MM1 (obniżenie ryzyka progresji w czasie o ok. 46% w przypadku terapii IRd zamiast Rd), jak również wytyczne polskie i zagraniczne, słuszne wydaje się przesunięcie iksazomibu do wcześniejszej linii leczenia tak, aby pacjenci HR byli w pełni zaopiekowani i mogli odnieść największą korzyść kliniczną.

Zmiany wprowadzone w programie lekowym „B.54, Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” od 1 marca 2022 r. dla schematu Rd (u pacjentów uprzednio nieleczonych) wskazują wprost, że nie może być on stosowany w przypadku obecności zaburzeń chromosomalnych: del (17p), t (4;14), t (14;16). Występowanie powyższych aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka stanowi jednocześnie kryteria włączenia do schematu IRd, który aktualnie dostępny jest dla pacjentów od trzeciej linii leczenia. Tym samym aktualne zapisy programu lekowego wskazują na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym w drugiej linii leczenia. W związku z powyższym słuszne wydaje się przesunięcie terapii z wykorzystaniem iksazomibu do drugiej linii leczenia, co byłoby zgodne z badaniem rejestracyjnym dla tego produktu leczniczego. Wyniki randomizowanego badania III fazy dla iksazomibu (badanie TOURMALINE-MM1) wskazują, że stosowanie iksazomibu dodanego do schematu Rd obniża ryzyko wystąpienia progresji w czasie o 46% w porównaniu do grupy pacjentów stosujących schemat Rd. Mediana PFS uzyskana w grupie IRd wynosiła 21,4 mies., podczas gdy wartość w grupie Rd była istotnie niższa – 9,7 mies. A zatem dodanie iksazomibu do schematu Rd znosi niekorzystny wpływ wysokiego ryzyka cytogenetycznego i wskazuje na istotną korzyść, którą mogą odnieść pacjenci w tej grupie w przypadku wcześniejszego włączenia do terapii z użyciem schematu IRd.

Warto również podkreślić, że na słuszność przesunięcia terapii iksazomibem do wcześniejszej linii leczenia wskazują zarówno polscy klinicyści, jak również wytyczne (polskie i zagraniczne). Udostępnienie pacjentom ze szpiczakiem plazmocytoowym schematu IRd już od drugiej linii leczenia pozwoli na odniesienie największej korzyści klinicznej w tej grupie pacjentów.

<sup>26</sup> <https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/4074-szpiczak-plazmocytowy-doswiadczenia-i-oczekiwania-w-stosunku-do-metod-leczenia-raport-z-badan>

<sup>27</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1094.htm>

<sup>28</sup> Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017 14;130(24):2610-2618

## Neurologia

### Toksyna botulinowa w terapii migreny przewlekłej

Migrena jest jedną z najbardziej uciążliwych i najczęściej występujących dolegliwości bólowych. Szacuje się, że w Polsce dotyka ona ok. 10% społeczeństwa, ale aż w 75% dotyczy ona kobiet. Gdy przyjmuje formę przewlekłą, w istotny sposób wpływa na niemal na całe życie prowadząc wręcz do niepełnosprawności. Światowa Organizacja Zdrowia uznała migrenę za jedną z wiodących przyczyn lat utraconych z powodu niepełnosprawności na świecie<sup>29</sup>. Dziś głównymi wyzwaniami w tym obszarze jest wczesna i prawidłowa diagnoza choroby oraz dostęp do refundowanego skutecznego leczenia najbardziej dotkliwego stadium migreny, czyli migreny przewlekłej. Migrena to schorzenie neurologiczne charakteryzujące się silnym, pulsującym, jednostronnym bólem głowy, któremu mogą towarzyszyć m.in. nudności, światłowstręt, fonofobia i wymioty. Przyczyny jej występowania nie są do końca znane. Prawdopodobnie są one kombinacją predyspozycji genetycznych, czynników środowiskowych oraz zwiększonej wrażliwości mózgu na bodźce. U niektórych osób przed atakiem pojawia się charakterystyczna aura, mrowienie, drętwienie połowicze, niedowład, zaburzenia mowy, a nawet zaburzenia równowagi. W migrenowych bólach głowy wyróżnia się migrenę epizodyczną, w której ból głowy występuje rzadziej niż 15 dni w miesiącu oraz migrenę przewlekłą. Tą drugą rozpoznaje się u osób, u których bóle głowy występują przez co najmniej 15 dni w miesiącu, przez okres dłuższy niż trzy kolejne miesiące, przy czym przez co najmniej 8 dni w miesiącu są to bóle migrenowe. Rozpowszechnienie migreny przewlekłej jest znacznie rzadsze niż migreny epizodycznej, szacuje się bowiem, że migrena przewlekła stanowi około 7–8% wszystkich migren. Szacuje się, że w zależności od regionu geograficznego rozpowszechnienie migreny w populacji wynosi 4–20%. W Polsce przyjmuje się, że na migrenę cierpi około 10% społeczeństwa, ale aż 75% osób cierpiących na migreny stanowią kobiety i aż 85% cierpi z powodu migreny przewlekłej<sup>30</sup>.

Polscy eksperci w dziedzinie leczenia migreny przewlekłej wskazują, że chorobowość migreny przewlekłej w populacji polskiej kształtuje się raczej na poziomie 0,9% niż 2,2%. W oparciu o powyższe dane można oszacować, że w populacji dorosłych Polaków (31,4 mln) ok. 3,1 mln osób choruje na migrenę, z czego liczba osób z migreną przewlekłą to ok. 280 tys. Schorzenie to może występować u osób w każdym wieku, przy czym szczyt chorobowości przypada pomiędzy 30. a 50. rokiem życia wykluczając chorego (głównie kobiety) z życia zawodowego i prywatnego i powodując m.in. spadek samooceny, czy chęć całkowitej izolacji. W populacji kobiet w wieku aktywności zawodowej częstość choroby sięga 30%. Napady migrenowe zaczynają występować już w okresie pokwitania (13-15. rok życia), zarówno u dziewcząt jak i chłopców. Choroba słabnie w okresie przekwitania (50-65. rok życia), choć czasem utrzymuje się także u osób starszych. Warto podkreślić, że u pacjentów z migreną przewlekłą istnieje sześciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia depresji, która finalnie dotyka ok. 11% z nich.

Neurologrzy podkreślają, w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne, że w grupie pacjentów z migreną przewlekłą prawidłowo postawione rozpoznanie ma około 60%, z czego mniej niż 38% podejmuje leczenie profilaktyczne. Z tego wynika, że w Polsce może być ok. 170 tys. chorych z prawidłowo zdiagnozowaną migreną przewlekłą, spośród których profilaktycznie leczonych jest jedynie ok. 61 tys. Zgodnie z rekomendacjami ekspertów, leczenie profilaktyczne migreny przewlekłej prowadzone jest topiramatem, kwasem walproinowym, amitryptyliną. W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji co najmniej 3 terapii profilaktycznych, należy rozważyć wdrożenie innego leczenia np. toksyną botulinową. Z toksyny botulinowej medycyna korzysta już od niemal 30 lat. Powszechnie znana jest z medycyny estetycznej, ale stosowana jest przede wszystkim w leczeniu poważnych schorzeń w okulistyce, urologii i neurologii, a w profilaktyce migreny przewlekłej jest stosowana na świecie od ponad 10 lat. W wielu krajach europejskich jest w tym wskazaniu dostępna dla pacjentów w ramach refundacji. 7 czerwca 2021 r. Rada Przejrzystości AOTMiT uznała za zasadne objęcie refundacją toksyny botulinowej typu A, w ramach programu lekowego

<sup>29</sup> <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> dostęp: 06.11.2021r.

<sup>30</sup> <https://migraineresearchfoundation.org/about-migraine/migraine-facts/> dostęp 06.11.2021 r.

„Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. 10 czerwca 2021 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dla refundacji publicznej toksyny botulinowej w ramach nowego programu lekowego.<sup>31</sup> Program lekowy powinien uwzględniać konieczność prowadzenia leczenia przez specjalistę w ośrodkach mających duże doświadczenie w leczeniu bólów głowy toksyną botulinową oraz mających dostęp do technik detoksykacji przed lub w trakcie terapii. We wszystkich aktualnych zaleceniach zagranicznej i polskiej praktyki klinicznej opublikowanych po 2018 roku, w przedmiotowej populacji docelowej, tj. u osób dorosłych z migreną przewlekłą po co najmniej 2 lub 3 terapiach innymi lekami. Wykorzystywanymi w profilaktyce migreny, rekomendowane jest stosowanie toksyny botulinowej typu A. Zaznacza się również, że na skuteczność i utrzymanie skutków terapii profilaktycznej toksyną botulinową typu A wpływ ma ograniczenie spożycia leków przeciwbólowych oraz detoksykacja. Eksperci, jako kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, wskazują głównie na: wysoką skuteczność zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu migreny przewlekłej, udowodnioną w randomizowanych badaniach i rzeczywistej praktyce klinicznej, poprawę jakości życia i produktywności/aktywności społecznej pacjentów poddanych terapii, zmniejszenie kosztów bezpośrednich i pośrednich ponoszonych w związku z ciężkimi stanami migrenowymi, bezpieczeństwo technologii w przypadku stosowania u kobiet planujących posiadanie dzieci. W populacji ogólnej badań PREEMPT stosowanie toksyny botulinowej wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem względem wartości początkowej liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych oraz częstości przyjmowania tryptanów. W badaniach Andreou 2018 i Stark 2019 zaobserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie liczby dni z bólem głowy, migreną oraz ciężkim bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej.<sup>32</sup>

### Galkanezumab w terapii migreny przewlekłej

Galkanezumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym w Unii Europejskiej 14 listopada 2018 r. we wskazaniu: profilaktyka migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu.<sup>33</sup> Nowe leki stosowane w profilaktyce działają z różną szybkością. Galkanezumab działa od razu po podaniu dawki nasycającej, dzięki czemu pacjenci szybciej osiągają rezultaty. Początkowo podawana dawka nasycająca galkanezumabu znacząco zmniejsza liczbę dni z migrenowymi bólami głowy już w pierwszym miesiącu, począwszy od 1. tygodnia. Skuteczność przeciwciał monoklonalnych jest bardzo zadowalająca. Potwierdzają to badania kliniczne 3 fazy. Średnio galkanezumab obniża o 50% liczbę dni z migrenowymi bólami głowy i utrzymuje ten efekt do 12 miesięcy.

Znaczenie obciążenia chorobą między napadami potwierdziły różne organy regulacyjne, takie jak Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonalenia Opieki Klinicznej (ang. NICE). W wytycznych wydanych niedawno przez NICE stwierdzono: „w przypadku migreny nieodpowiadającej na co najmniej trzy leki stosowane profilaktycznie dane z badań klinicznych wskazują, że galkanezumab działa lepiej niż najlepsze leczenie objawowe zarówno w migrenie epizodycznej, jak i przewlekłej”, jest też opłacalny i zalecany jako jedna z możliwości w tej grupie pacjentów. Dzięki zmniejszeniu częstotliwości i intensywności napadów migreny lek stosowany w profilaktyce przeciwmigrenowej może zminimalizować obciążenie chorobą między napadami. Galkanezumab jest pierwszym antagonistą CGRP zalecanym przez NICE dla pacjentów, u których występują, co najmniej cztery napady migreny w miesiącu i u których nie powiodło się leczenie, co najmniej trzema lekami stosowanymi w profilaktyce - zarówno w migrenie epizodycznej, jak i w przewlekłej. Galkanezumab wiąże się z ligandem receptora peptydu zależnego od genu kalcytoniny (ang. Calcitonin gene-related peptide, CGRP), uniemożliwiając interakcję CGRP z jego receptorem i tym samym zapoczątkowanie napadu migreny. W przypadku galkanezumabu głównie raportowanymi działaniami niepożądanymi są ból i odczyn

<sup>31</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/053/REK/BP\\_RP\\_66\\_2021\\_Botox\\_czarna\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/053/REK/BP_RP_66_2021_Botox_czarna_REOPTR.pdf)

<sup>32</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/053/SRP/U\\_24\\_138\\_07062021\\_s\\_66\\_Botox\\_toxinum\\_%20botulinicum\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/053/SRP/U_24_138_07062021_s_66_Botox_toxinum_%20botulinicum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf)

<sup>33</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_pl.pdf)

w miejscu wstrzyknięcia, zawroty głowy, zaparcia, świąd. Bardzo niski odsetek pacjentów przerywało leczenie z powodu działań niepożądanych. Mniej niż 2,5% pacjentów przerwało leczenie galkanezumabem z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem, mniej niż 0,5% pacjentów przerwało leczenie z powodu bólu lub reakcji w miejscu wstrzyknięcia. 96% pacjentów potwierdziło, że wstrzykiwacz dla galkanezumabu jest „łatwy w użyciu” a 95% pacjentów było przekonanych, że „potrafi używać wstrzykiwacza i prawidłowo podać sobie dawkę leku”.

## Cukrzyca

**Semaglutyd we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq$  8%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym**

W Rekomendacji nr 14/2021 z dnia 12 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku semaglutyd we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq$  8%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją tego produktu leczniczego.<sup>34</sup> Wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego semaglutyd, jednocześnie lek ten znajduje się aktualnie na liście leków refundowanych i jest finansowany (w węższej niż wnioskowana) populacji chorych z cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq$  8 %, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pod uwagę wzięto także wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA1c i masy ciała w porównaniu zarówno do placebo, stosowanych razem z insuliną i metforminą, jak i inhibitorów SGLT-2. W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej.

Semaglutyd, który pełni rolę agonisty receptora GLP-1 selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1. GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) semaglutyd jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję

<sup>34</sup> Rekomendacja nr 14/2021 z dnia 12 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq$  8%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/298/REK/Rekomendacja\\_nr%2014\\_2021\\_Ozempic.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/298/REK/Rekomendacja_nr%2014_2021_Ozempic.pdf)

lub istniejące przeciwwskazania oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Wg. wyników badania SUSTAIN 5 wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupach SEM 0,5 mg i 1 mg stosowanych razem z MET i INS po 30 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie istotną większą redukcję poziomu hemoglobiny glikowanej: HbA1c, stężenia glukozy na czczo w osoczu: FPG, stężenia glukozy w osoczu wg samodzielnego pomiaru: SMPG, masy ciała, wskaźnika BMI i obwodu talii oraz większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do grupy otrzymującej PLA razem z MET i INS. W grupie SEM 1 mg stosowanym razem z MET i INS po 30 tygodniach leczenia obserwowano również statystycznie istotny większy wzrost częstości rytmu serca i statystycznie istotną większą redukcję wartości ciśnienia skurczowego (SBP) w porównaniu do grupy otrzymującej PLA razem z MET i INS

**Dulaglutyd we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq$  8%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym**

Ponad 60% pacjentów z cukrzycą umiera z powodów sercowo-naczyniowych (S-N) - prewencja ryzyka S-N jest szczególnie istotna w tej populacji. Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe są powodem śmierci 2/3 pacjentów z cukrzycą typu 2.<sup>35</sup> Pacjent, który ma cukrzycę, ale nie wystąpiło u niego jeszcze zdarzenie sercowo-naczyniowe ma takie samo ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego i zgonu S-N, jak pacjent bez cukrzycy, ale ze zdarzeniem w wywiadzie.<sup>36</sup> Dlatego konieczne jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla GLP-1, w szczególności w zakresie wymaganego poziomu HbA1c i BMI oraz warunku wcześniejszego stosowania insuliny. W zainicjowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne raporcie „Ocena dostępu do nowoczesnej farmakoterapii (inhibitory SGLT-2, agoniści GLP-1) w cukrzycy typu 2 w świetle rekomendacji klinicznych – analiza blisko 2 lata po refundacji”.) diabetolodzy wskazują, że obowiązujące obecnie w Polsce warunki refundacji należy uznać za nieoptymalne i niewykorzystujące pełnego potencjału klinicznego leków. Jako ograniczenia wskazują: w przypadku agonistów GLP-1 wymóg wysokiej wartości BMI, warunek wcześniejszego niestosowania insuliny; jest on niewłaściwy, ponieważ analogi GLP-1 i inhibitory SGLT-2 nie tylko wpływają na opóźnienie rozpoczęcia leczenia insuliną, ale także zmniejszają zapotrzebowanie na insulinę. Poza tym insulinoterapia może być rozpoczęta przy poziomie HbA1c >7%, co w konsekwencji wyklucza możliwość refundacji tych leków u części pacjentów, wymagane wysokie wartości HbA1c.

Wykazana prewencja pierwotna ryzyka sercowo-naczyniowego wyróżnia dulaglutyd w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 i z innymi analogami GLP-1. Dulaglutyd jest pierwszym i jak na razie jedynym agonistą receptora GLP-1, który wykazał korzyść sercowo-naczyniową u osób z cukrzycą typu 2 zarówno z rozpozną (prewencja wtórna), jak i bez wcześniej rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej (prewencja pierwotna). Różnice pomiędzy dulaglutydem, a inhibitorami SGLT-2 dotyczą skuteczności w zakresie prewencji pierwotnej ryzyka S-N (definiowanej jako złożony punkt MACE-3 składający się ze zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonym zgonem, udaru mózgu niezakończonym zgonem). Lek dulaglutyd w randomizowanym badaniu klinicznym REWIND wykazał korzyść sercowo-naczyniową u pacjentów bez wcześniej rozpoznanej choroby S-N (prewencja pierwotna).<sup>37</sup> W odróżnieniu od dulaglutylu, dla SGLT-2 nie ma udowodnionej prewencji pierwotnej ryzyka S-N rozumianej jako MACE3. W randomizowanych badaniach klinicznych dla agonistów GLP-1 obserwowano większą skuteczność zarówno w zakresie redukcji wyrównania glikemicznego, rozumianego jako zmiana poziomu hemoglobiny

<sup>35</sup> <https://www.diabetes.org/diabetes/cardiovascular-disease>

<sup>36</sup> Henry R. Preventing Cardiovascular Complications of Type 2 Diabetes: Focus on Lipid Management. Clin Diabetes 2001;19(3):113–120

<sup>37</sup> Gerstein et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130.



glikowanej HbA1c (średnio do -1,9% dla GLP-1 vs. -1,2% dla SGLT-2i), jak i redukcji masy ciała (średnio do -5 kg dla GLP-1 vs. -3 kg dla SGLT-2i) niż w badaniach dla inhibitorów SGLT-2.

Udostępnienie leków z obu grup jest istotne dla pacjentów. Zarówno analogi GLP-1, jak i inhibitory SGLT-2 wykazały skuteczność w prewencji wtórnej ryzyka S-N. Szczególne korzyści z zastosowania analogów GLP-1 odnoszą pacjenci po zawałach i udarach, a z SGLT-2i w niewydolności serca, co znalazło odzwierciedlenie w międzynarodowych wytycznych ADA/EASD. Istotne jest zatem udostępnienie pacjentom leków adekwatnych do ich schorzeń współistniejących. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wskazują, że we współczesnej diabetologii obowiązuje zasada indywidualizacji celów i intensyfikacji terapii. Ogólnym celem terapeutycznym jest poziom HbA1c w wysokości 7%, jednak dla szczególnych grup pacjentów można wyróżnić inne cele. U chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi celem jest 8% i można się spodziewać, że u większości pacjentów stosujących dulaglutyd cel terapii pozostanie niezmienny. Istotnym jest jednak umożliwienie stosowania innowacyjnych leków także pacjentom, dla których cele terapeutyczne są odmienne. Klinicyści wskazują, że w praktyce utrzymanie poziomu HbA1c >8% oznacza wymóg celowego odsunięcia w czasie intensyfikacji terapii do momentu wystąpienia nasilonej dekomensacji metabolicznej, co jest to niezgodne z zapisami standardów diabetologicznych.

### System ciągłego pomiaru glikemii metodą skanowania (isCGM) w terapii cukrzycy u kobiet z cukrzycą ciążową i przedciążową

W 2018 roku blisko 3 miliony dorosłych Polaków było chorych na cukrzycę. Jak wskazują szacunki, jeśli obecna dynamika zachorowań nie ulegnie zmianie, to w 2030 roku w systemie NFZ będzie około 4,2 mln osób z cukrzycą (łącznie około 5,25 mln z osobami niezdiagnozowanymi). Według Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego, całkowite koszty leczenia cukrzycy, rozumiane jako suma leczenia samej choroby i jej powikłań, wyniosły tylko w samym 2017 roku ponad 6 mld zł. Zaś według wyliczeń Instytutu Ochrony Zdrowia, aż 50% kosztów cukrzycy w naszym kraju to koszty leczenia powikłań – prawie 70% z nich związanych jest z układem sercowo-naczyniowym. Dodatkowo - w 2020 r. karetki pogotowia ratunkowego wyjeżdżały do osób chorych na cukrzycę 23 745 razy, co oznacza, że średnio w Polsce, co około 20 minut jedna osoba z cukrzycą wymaga interwencji zespołu ratunkowego.

Ostatnie lata przyniosły wiele zmian dla osób z cukrzycą, które w znaczącym stopniu wpływają na ograniczenie rozwoju powikłań tej choroby. Nowe grupy leków przeciwcukrzycowych, kolejne generacje insuliny pozwalają na istotną redukcję ryzyka występowania hipoglikemii oraz skuteczną kontrolę stężenia cukru glikemii, co wpływa w istotny sposób na prewencję poważnych zdarzeń kardiologicznych, okulistycznych, nefrologicznych, często wymagających hospitalizacji i poważnego leczenia. Bez wątpienia jednak najistotniejsza zmiana życia pacjentów z cukrzycą stała się możliwa dzięki coraz powszechniejszemu stosowaniu nowoczesnych rozwiązań technologicznych, takich jak systemy ciągłego monitorowania glikemii. System do ciągłego pomiaru glikemii metodą skanowania (isCGM) - FreeStyle Libre – umożliwia pacjentowi uzyskanie informacji o stężeniu glukozy i zmienności glikemii w ciągu doby. Sensor gromadzi co minutę informacje dotyczące poziomu glukozy w płynie śródtkankowym a dane mogą być sczytane z niego przy pomocy czytnika lub smartfona z odpowiednią aplikacją.

W Polsce system ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania jest refundowany dla dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 do 18. roku życia. Na refundację czekają kolejne grupy chorych, także dorosłych, w tym kobiety w ciąży. W ostatnich dniach ukazało się Rozporządzenie Ministra Zdrowia, które umożliwia stosowanie systemu również u pacjentów pediatryczną z cukrzycą typu 3 (cukrzyca wtórna, pojawia się wskutek istnienia u pacjenta innych schorzeń). Przyczyną cukrzycy typu 3 może być wiele różnorodnych patologii, takich jak np.: mukowiscydoza, choroby trzustki, różne zaburzenia endokrynologiczne, choroby nowotworowe lub schorzenia metaboliczne. W sierpniu 2021 r. ukazał się raport pt. „System ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania 2021. Dostępność w Polsce – stan obecny i konieczne kierunki

zmian” wskazujący, jak wiele MZ już zrobiło oraz w jakim kierunku warto, aby zmiany szły dalej.<sup>38</sup> Autorzy raportu – klinicyści i eksperci systemowi, podkreślają rolę i znaczenie monitorowania glikemii dla zdrowia i bezpieczeństwa pacjentów. Wskazane jest poszerzenie grupy pacjentów, którzy mają dostęp do systemu w ramach refundacji o pacjentów z cukrzycą leczonych metodą intensywnej insulinoterapii – w pierwszej kolejności przynajmniej poprzez złagodzenie kryterium wiekowego (rozszerzenia dostępu o pacjentów z typem 1 do 26. roku życia) oraz o kobiety w ciąży z cukrzycą ciążową i przedciążową. Problem cukrzycy ciążowej dotyczy około 5-8% kobiet, czyli około 20-30 tys. pacjentek rocznie. Spośród tych pacjentek około 25%, czyli w przybliżeniu 7 tys. kwalifikuje się do leczenia insuliną. U części pacjentek jest to zdiagnozowana w trakcie ciąży „ukryta” cukrzyca typu 2, której objawy nie są zahamowane po porodzie. Ponadto około 2-3 tys. pacjentek z typem 1 cukrzycy (zdiagnozowanym przed ciążą), wymaga intensywnej insulinoterapii, czyli wielokrotnych wstrzyknięć w ciągu dnia. Konsekwencje cukrzycy ciążowej dotyczą zarówno płodu jak i ciężarnej. Najgroźniejsze konsekwencje dla płodu to: makrosomia, zaburzenia oddychania (u ok. 10-15% noworodków ze zdiagnozowaną cukrzycą u matki), hiperbilirubinemia, opóźnienie dojrzewania płodu – niedojrzałości płuc i wątroby, przebudowa struktury mięśnia sercowego, niedotlenienie wewnątrzmaciczne, zaburzenia krążenia, hipoglikemia i urazy okołoporodowe. Z kolei najczęstsze powikłania u ciężarnej to: nadciśnienie, rzucałka, która prowadzić może do śpiączki i być bezpośrednią przyczyną zgonu oraz konieczność porodu drogą cięcia cesarskiego.

Nowoczesne metody monitorowania cukrzycy metodą skanowania dostarczają pacjentowi i lekarzowi dodatkowych narzędzi wspomagających proces terapeutyczny. Dzięki specjalnemu systemowi (LibreView) lekarz może mieć na bieżąco dostęp do wyników pomiarów poziomu glukozy wykonywanych przez pacjenta i ocenić nie tylko poziom glikemii, ale także jej zmienność. Najbardziej przekonujących dowodów na zasadność ich szerokiego stosowania dostarczają nam doświadczenia z trwającego nadal okresu pandemii COVID-19. Jak szybko wykazały obserwacje kliniczne zakażenia koronawirusem u osób z cukrzycą wiązały się ze znacząco wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby, hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii, a także zgonu. Dzięki tym danym lekarz ma możliwość podejmowania niemal wszystkich decyzji dotyczących utrzymania obecnej terapii lub jej modyfikacji na odległość. Tym samym znaczna część wizyt u diabetologa może z powodzeniem zostać zastąpiona przez kontakt zdalny. Poza aspektem epidemiologicznym, szersze stosowanie rozwiązań telemedycznych może mieć istotne znaczenie dla systemu opieki zdrowotnej poprzez skrócenie czasu wizyty, skutkujące skróceniem kolejek do specjalisty. Tym samym poprawi to współpracę pacjenta z lekarzem w leczeniu choroby przewlekłej. Dodatkowe środki przeznaczone na refundację systemu ciągłego pomiaru glikemii metodą skanowania pochodzić mogą z planowanego podatku cukrowego. Szersze udostępnienie nowoczesnych metod monitorowania wpisuje się w politykę skutecznej profilaktyki i leczenia cukrzycy.

Systemy monitorowania mają udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo – przeprowadzono szereg badań klinicznych, które podkreślają ich wartość w praktyce klinicznej. Opublikowana w 2021 roku pierwsza kompleksowa analiza danych RWE (ang. Real World Evidence), obejmująca populację polskich pacjentów z cukrzycą, jednoznacznie potwierdza, iż pacjenci w Polsce zdecydowanie pełniej wykorzystują możliwości jakie daje ciągłe monitorowanie glikemii niż populacja ogólnoswiatowa – skanują się częściej (21,4 skany vs 13,4 skany w ciągu doby) dzięki czemu uzyskują lepszą kontrolę glikemii niż w populacji światowej. Nowoczesne technologie i telemedycyna w diabetologii to rozwiązania gotowe do zastosowania i efektywne kosztowo. Wyniki opublikowanego w czerwcu br. dużego retrospektywnego badania RELIEF, opartego na francuskich danych rejestrowych, jednoznacznie wskazują, iż u pacjentów wykorzystujących systemy monitorowania nastąpiła znamienna redukcja liczby ich hospitalizacji, w tym związanych m.in. z ostrymi powikłaniami cukrzycy (redukcja w cukrzycy typu 1 o 49 %, a w cukrzycy typu 2 o 39,4 %), kwasica ketonową czy śpiączką cukrzycową.

---

<sup>38</sup> <https://diabetyk.org.pl/wp-content/uploads/2021/06/Raport-glikemia-final.pdf>

## Gastroenterologia

### Podskórna forma wedolizumabu w terapii nieswoistych zapaleń jelit - choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) to choroby zapalne przewodu pokarmowego o przewlekłym charakterze, rozwijające się w jelicie cienkim lub grubym. Za najczęstsze w tej grupie uważa się wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna. Szczyt zachorowań na NZJ przypada w młodym wieku, czyli między 15. a 35. rokiem życia, ale zapadają na nie również małe dzieci jak i osoby starsze. Szacuje się, że w Polsce na NZJ choruje nawet do 50 tys. osób, w tym 10-15 tys. na chorobę Leśniowskiego-Crohna i 35-40 tys. na wrzodziejące zapalenie jelita grubego<sup>39</sup>. Leczenie NZJ zależy od stopnia nasilenia objawów. W przypadku, gdy leczenie klasycznymi lekami jest niewystarczające, konieczna jest intensyfikacja terapii. Taką możliwością stwarzają leki biologiczne dostępne w programach lekowych. Mimo iż sytuacja pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi z roku na rok się poprawia odsetek chorych leczonych biologicznie jest w Polsce kilkakrotnie mniejszy niż w krajach zachodnich. Decyzja Ministra Zdrowia o zniesienie ram czasowych leczenia biologicznego w NZJ od stycznia 2022 r. to niewątpliwie pozytywny krok naprzód i nadzieja dla tysięcy pacjentów. Aby jednak przybliżyć standardy leczenia tych chorób do rozwiązań funkcjonujących w innych krajach europejskich potrzebna jest większa personalizacja leczenia. Coraz częściej mówi się o konieczności personalizacji leczenia, o dostosowywaniu go do potrzeb konkretnego pacjenta, jego stanu klinicznego oraz uwarunkowań życiowych, tak by choroba w jak najmniejszym stopniu wpływała na codzienne funkcjonowanie. To do lekarza, w porozumieniu z pacjentem, powinna należeć decyzja wyboru terapii biologicznych – czy to formy podskórnej, czy dożylniej oraz takiej formy leczenia, która na danym etapie choroby byłaby dla pacjenta najlepsza. Pacjenci oczekują by leczenie uwzględniało ich preferencje. Jedną z nich jest możliwość wyboru formy podania leku biologicznego, tj. formy dożylniej lub podskórnej. Warto podkreślić, że opcjonalne leczenie w warunkach domowych, zwłaszcza w dobie pandemii COVID-19, nie tylko zmniejsza ryzyko zakażenia pacjenta wirusem, jak również poprawia dostępność do leczenia i jest mniej uciążliwa dla osoby, której leczenie jest przewlekłe. Zgodnie z rekomendacjami ekspertów Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego, wydanymi w związku z pandemią COVID-19, (...) leki biologiczne podawane podskórnie mogą mieć przewagę nad tymi podawanymi dożylnie (możliwość podania w domu, krótszy czas pobytu w ośrodku). Należy to brać pod uwagę przy rozpoczynaniu nowego leczenia.<sup>40</sup> Ponadto leczenie podskórne może być zaletą w leczeniu podtrzymującym. Wyniki przeglądu systematycznego 49 badań opinii wśród pacjentów pokazują, że na ogół chorzy z przewlekłymi zaburzeniami układu odpornościowego, w tym z nieswoistymi zapaleniami jelit, częściej wybierają podskórną formę podania niż wlew dożylny, ale preferencje mogą się różnić w zależności od indywidualnych potrzeb danej osoby.<sup>41</sup> Wnioski te mogą być przydatne w rozważaniach i dyskusjach dotyczących wyboru odpowiedniego leczenia dla każdego pacjenta. W Europie normą jest stosowanie postaci podskórnych leków, które są dużo wygodniejsze dla pacjentów oraz niewymagające częstego odwiedzania placówek zdrowotnych. Terapie podskórne generują więc oszczędności, bo pacjent nawet

---

<sup>39</sup> Raport „Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego”; 2017 rok; Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Uczelnia Łazarskiego. Raport dostępny jest na: [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Raport\\_-\\_Gastroenterologia\\_-\\_scalony.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_-_Gastroenterologia_-_scalony.pdf)

<sup>40</sup> Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19. Michał Łodyga, Piotr Eder, Agnieszka Dobrowolska, Jarosław Reguła, Grażyna Rydzewska. <https://gastroenterologia-praktyczna.pl/a4908/Stanowisko-Polskiego-Towarzystwa-Gastroenterologii-i-Konsultanta-Krajowego-w-Dziedzinie-Gastroenterologii--dotyczace-postepowania-z-pacjentem-z-nieswoista-choroba-zapalna-jelit-w-dobie-pandemii-COVID-19.html/>

<sup>41</sup> Overton PM, Shalet N, Somers F, Allen JA. Patient Preferences for Subcutaneous versus Intravenous Administration of Treatment for Chronic Immune System Disorders: A Systematic Review. Patient Prefer Adherence. 2021 Apr 19;15:811-834. doi: 10.2147/PPA.S303279. PMID: 33907384; PMCID: PMC8064718 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907384/>

przez pół roku nie musi pojawiać się w szpitalu na podanie leku.<sup>42</sup> Jednym z postulatów najgłośniejszych podnoszonych przez klinicystów i pacjentów z NZJ w Polsce jest dostęp refundacyjny do terapii podskórnych. Nabrał on na sile zwłaszcza w obecnej sytuacji epidemiologicznej, kiedy to wielu chorych z obawy przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 przerywa leczenie biologiczne i nie zgłasza się do szpitali na kolejne podania leku. Klinicyści i pacjenci w Polsce oczekują więc na refundację publiczną podskórnej postaci wedulizumabu, której refundacja nie generowałaby żadnych dodatkowych kosztów, a wręcz prowadziła do oszczędności NFZ.

## Alergologia

### Lanadelumab w leczeniu zapobiegawczym dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (HAE)

Dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy (HAE) typu I lub II to rzadka choroba, której częstość występowania na świecie szacuje się na 1:40 000 – 1:50 000.<sup>43</sup> Choroba manifestuje się występowaniem obrzęków o różnej lokalizacji i różnej częstości ich występowania (m.in. obwodowy obrzęk skóry, obrzęk żołądkowo-jelitowy lub obrzęk górnych dróg oddechowych, w tym gardła i krtani). Te ostatnie wiążą się z wysokim ryzykiem zgonu sięgającym w przypadku braku leczenia 30%.<sup>44, 45</sup> Szacuje się, że około 50% pacjentów doświadczy w swoim życiu przynajmniej jednego ataku z obrzękiem krtani<sup>46</sup>. Bez względu na lokalizację obrzękom towarzyszy silne uczucie bólu. Typowo pierwsze objawy pojawiają się w dzieciństwie, pogarszając się w okresie dojrzewania. Po pierwszym epizodzie choroby u większości pacjentów obserwuje się nawrót w ciągu < 12 miesięcy. Chorzy pozbawieni leczenia zapobiegawczego doświadczają ataków z częstością średnio co 7-14 dni.<sup>47</sup> Chorobowość jest różna, a przyczyna tego faktu niewyjaśniona. Czynniki sprzyjające pojawianiu się ataków<sup>48, 49</sup>: obrzęki pojawiają się w sposób nieprzewidywalny, sprzyjają im m.in.: przyjmowanie niektórych leków, uraz fizyczny; zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne, infekcje, stres, który może wywołać m.in. dłuższa podróż, trudna sytuacja w pracy, ważne wydarzenie (ślub, matura etc).

Zgodnie z najnowszymi polskimi danymi epidemiologicznymi z krajowego rejestru chorych na HAE zarejestrowanych było łącznie 341 chorych z typem I lub II.<sup>50</sup> Należy mieć jednak na uwadze, że rejestr ten nie obejmuje wszystkich ośrodków prowadzących terapię HAE w Polsce. Grupa chorych na HAE jest heterogenna pod względem zarówno częstości występowania obrzęków, jak również ich ciężkości.<sup>51</sup> Wśród wspomnianej estymowanej łącznej liczby pacjentów zdiagnozowanych w Polsce istnieje niewielka grupa chorych (ok. 10-15%, tj. ok. 40 chorych) szczególnie obciążona chorobą, u których choroba ma przebieg

<sup>42</sup> Szczyt Zdrowie 2021: Lekarstwo na choroby cywilizacyjne: MedExpress.pl

<sup>43</sup> Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care* 2013;19:s103-10

<sup>44</sup> Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-131.

<sup>45</sup> Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:692-7.

<sup>46</sup> Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-131.

<sup>47</sup> Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care* 2013;19:s103-10

<sup>48</sup> Nowicki RJ. Obrzęk naczyńioruchowy. W: *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018: 2182-2188*

<sup>49</sup> Banerji A, Li Y, Busse P, Busse P, Riedl MA, Holtzman NS, Li HH, Davis-Lorton M, Bernstein JA, Frank M, Castaldo AJ, Long J, Zuraw B, Lumry W, Christiansen S. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39(3):212-223

<sup>50</sup> Stobiecki M, Czarnobilska E, Obtulowicz K. Nabyty obrzęk naczyńioruchowy – kliniczna charakterystyka chorych zdiagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach 2012-2016. *Przegląd Lekarski* 2016;73: 12.

<sup>51</sup> Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care* 2013;19:s103-10.

ciężki - dochodzi do częstych ataków choroby w okolicach brzucha, krtani i gardła (min. 2 ataki w ciągu miesiąca), którym towarzyszy wysokie ryzyko zgonu, a dostępne w Polsce wyłącznie interwencyjne postępowanie często nie jest wystarczające, aby zareagować na czas i pozwolić na prawidłową kontrolę tych objawów.<sup>52, 53</sup> Negatywne skutki społeczne życia z chorobą - rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego wiąże się ze znacznym obciążeniem zarówno społecznym, jak i ekonomicznym. Nieprzewidywalność schorzenia oraz stres towarzyszący atakom mają wpływ na jakość życia pacjentów m.in.: edukację - pogorszenie wyników w szkole, a tym samym wpływ na przyszłe osiągnięcia zawodowe chorych; społeczeństwo – wpływ na relacje społeczne; pracę – obawa przed podejmowaniem planów w sferze zawodowej, rodzinnej czy społecznej; życie rodzinne – strach przed pojawieniem się objawów u dzieci pacjentów już zdiagnozowanych; zdrowie – wśród chorych z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego nierzadko stwierdza się depresję.<sup>54</sup>

W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w leczeniu HAE na świecie. Dzięki pojawieniu się nowych terapii, w tym pierwszego przeciwciała monoklonalnego w leczeniu HAE - lanadelumabu, możliwe jest leczenie zapobiegawcze, którego celem jest zapobieganie niebezpiecznym objawom choroby. Lanadelumab cechuje bardzo wysoka skuteczność, czego dowiedziono w badaniu rejestracyjnym: blisko 8 na 10 pacjentów nie doświadczyło żadnego ataku (w tym 9 na 10 żadnych ciężkich).<sup>55</sup> Lanadelumab został zarejestrowany w Unii Europejskiej (UE) w 22 listopada 2018 r. we wskazaniu rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.<sup>56</sup> Ma status leku sierociego oraz został zarejestrowany w tzw. procedurze *accelerated assessment*, czyli przyspieszonej rejestracji zarezerwowanej dla bezpiecznych i skutecznych leków, aby terapia tymi lekami była zapewniona obywatelom UE, tak szybko jak to możliwe.<sup>57</sup> Lanadelumab jest refundowany w Polsce od 1 września 2021 r. w ramach programu lekowego pt. Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1), we wskazaniu: Terapia pacjentów w ramach profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego (typu I lub II) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (choroba ultraradka).

## Chirurgia

### Zabieg rekonstrukcji zwieraczy w terapii nietrzymania gazów i stolca, jako powikłania porodu u kobiet

Problem uszkodzeń zwieraczy odbytu u kobiet po porodzie jest bardzo niezauważony. Mam tu na myśli mechaniczne uszkodzenia zwieraczy odbytu podczas porodu, a nie przejściową niewydolność zwieraczy odbytu, która występuje w pewnym odsetku u kobiet po porodzie siłami natury w wyniku samego porodu i która z czasem ustępuje. Uszkodzenia zwieraczy odbytu są ciężkimi uszkodzeniami ciała. Jest to problem wstydlivy i niedoszacowany. Uszkodzenia zwieraczy podczas porodu zwykle doprowadzają do nietrzymania stolca, które ujawnia się stosunkowo krótko po porodzie. Trzeba jednak wspomnieć, że u części kobiet

---

<sup>52</sup> Porębski G, Gocki J, Juchacz A, Kucharczyk A, Matuszewski T, Olejniczak K, Sokołowska M, Stobiecki M, Trębas-Pietraś E, Obtulowicz K. Postępowanie we dziedzicznym obrzęku naczyń ruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5(2): 109–120

<sup>53</sup> Czarnobilska E.: Wrodzony obrzęk naczyń ruchowy (HAE) - etapy postępowania diagnostycznego. *Alergia*, 2015, 1: 31-35

<sup>54</sup> Fouche AS, Saunders EFH, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(4):371-5.

<sup>55</sup> TAKHZYRO (lanadelumab) Summary of Product Characteristics. November 2018.

<sup>56</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf)

<sup>57</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2018>

występują mechanizmy działające niejako zastępczo w celu zapewnienia kontynencji (trzymania stolca). Polegają one na angażowaniu innych, poza uszkodzonymi zwieraczami, mięśni w celu zapewnienia trzymania stolca: np. mięśni ud czy pośladków. W ten sposób uszkodzenie zwieraczy jest maskowane zwykle do okresu menopauzy gdy mięśnie słabną, a nietrzymanie stolca staje się olbrzymim problemem nie tylko pacjentki ale także lekarzy. Nietrzymanie stolca po porodzie jest jednostką chorobową, która ma absolutnie dewastujący wpływ na zdrowie kobiety: brak kontynencji wymusza m. in. konieczność noszenia wkładek czy pieluch, w sposób istotny wpływa na aktywność życiową, seksualną, zawodową, spędzanie czasu wolnego. Dodatkowo powoduje ciężką dysfunkcję seksualną i psychiczną. Warto zwrócić też uwagę na kontekst wystąpienia nietrzymania stolca w związku z uszkodzeniami zwieraczy po porodzie: Pacjentka przychodzi do szpitala urodzić dziecko, a wychodzi - w przypadku nieleczenia - z ciężką i potencjalnie tylko częściowo uleczalną jednostką chorobową. W sposób szczególny na mechaniczne uszkodzenia zwieraczy narażone są kobiety, u których poród przebiega z trudnościami lub wymaga szybkiego ukończenia np. z powodu objawów zagrożenia życia płodu. Te działania, zwykle ratunkowe wobec płodu, wymuszają stosowanie szerokich nacięć krocza, wyciągaczy próżniowych czy też kleszczy. To z kolei przekłada się na wyższe ryzyko uszkodzeń tkanek miękkich kanału rodnego i okolicy odbytu. Po ciężkich porodach ocena zwieraczy stanowi wyzwanie zarówno z powodu trudności w rozpoznaniu jak i zaopatrzeniu, gdyż mięśnie te po rozerwaniu zwykle bardzo krwawią. Tym niemniej mechaniczne uszkodzenia zwieraczy odbytu można - i należy - rozpoznawać i leczyć niemal natychmiast lub w krótkim czasie po porodzie. Dane literaturowe nie pozostawiają wątpliwości, że im szybciej zwieracz zostanie zaopatrzony, tym większa szansa, że naprawa będzie wysoce skuteczna. Jako wysoką skuteczność rozumiemy prawidłową pracę zwieracza w długim okresie czasu. Wiadomo bowiem że głównym problemem tych odroczonej napraw zwieraczy, to jest napraw wykonywanych w odległym czasie po porodzie, jest ich malejąca skuteczność wraz z upływem czasu. Wczesne naprawy zwieraczy uszkodzonych podczas porodu mają jeszcze jeden ważny wymiar: oszczędzają Pacjentce, która co dopiero urodziła dziecko, wszystkich niedogodności związanych z nietrzymaniem stolca w tym noszeniem pieluch, z którymi Pacjentka musi mierzyć się do czasu operacji naprawczej, i to ciągle sprawując opiekę nad nowo narodzonym dzieckiem a jednocześnie krążąc po poradniach w przygotowaniu do operacji naprawczej. W Polsce w przypadku amputacji w obrębie np. kończyny górnej pacjenci mają zapewnioną całodobowo dyżur replantacyjny pełniony w ośrodkach referencyjnych, do których ich się kieruje. U podstaw utworzenia tych ośrodków było zrozumienie kalectwa jakie niesie ze sobą utrata choćby części kończyny górnej. Nie mam najmniejszych wątpliwości, że uszkodzenie zwieraczy, szczególnie podczas porodu w przypadku jego nieleczenia także prowadzi do ciężkiego kalectwa. Dlatego uważam za niezbędne objęcia tych Pacjenteń uporządkowanym programem opieki już od czasu rozpoznania uszkodzenia zwieraczy ze szczególnym zwróceniem uwagi na pilność postępowania diagnostycznego, chirurgicznego i szalenie ważnego postępowania rehabilitacyjnego (!) oraz uprzywilejowanie w otrzymywaniu porad ambulatoryjnych. W jakiś sposób należałoby także uwzględnić poradnictwo dla pacjentek po uszkodzeniach zwieraczy, które planują kolejną ciążę. Podsumowując uważam że temat uszkodzeń okołoporodowych zwieraczy powinien znaleźć zrozumienie tak aby Polki otrzymywały w zakresie tej potencjalnie ciężko okaleczającej jednostki chorobowej świadczenia odpowiadające aktualnemu stanowi wiedzy.

## **Bezpieczeństwo lekowe w Polsce – podstawowe leki w terapii kobiety**

Pandemia COVID-19 oraz wojna na Ukrainie pokazały, jak ważne jest bezpieczeństwo dostaw i dostępu chorych do leków. Na listach refundacyjnych jest kilka tysięcy leków, z których korzystają miliony Polaków oraz parę milionów uchodźców. Wiele z tych podstawowych leków to ratujące życie. Dziś w aptece i szpitalu zawsze możemy otrzymać potrzebne medykamenty i nawet nie wyobrażamy sobie, że mogłoby ich zabraknąć. Dla wielu ludzi, ale też urzędników dostęp do podstawowych leków jest tak oczywisty jak woda

w kraju. Prawie połowę z tych leków dostarcza krajowy przemysł farmaceutyczny, czyli firmy polskie i zagraniczne, które w Polsce posiadają fabryki produkujące leki. Niestety, udział krajowych leków w polskim rynku spada. Tymczasem import podstawowych leków mogą zatrzymać nie tylko pandemie i lockdowny, ale i kryzysy ekonomiczne i energetyczne, konflikty zbrojne i geopolityczne, a nawet wybuch wulkanu, tsunami czy trzęsienie ziemi. Wówczas wszystkie kraje wprowadzają zakaz wywozu leków, a fabryki produkują wyłącznie na wewnętrzne potrzeby państwa. Brak leków to takie samo zagrożenie, jak wojna, kataklizm czy klęski żywiołowe. W trakcie pandemii wiele krajów, które nie posiadają własnego przemysłu farmaceutycznego borykało się z problemem zapewnienia ciągłości ich dostaw. Polacy nie mieli tego problemu, bo rodzimi wytwórcy dostosowywali produkcję do najpilniejszych potrzeb. A choć wszyscy mówili wówczas tylko o szczepionkach, w szpitalach wzrosło dramatycznie zapotrzebowanie na sterydy, antybiotyki czy leki anestetyczne niezbędne do zastosowania mechanicznego wspomaganie oddychania. Poza tym pomimo pandemii choroby przewlekłe nie zniknęły. Wyobraźmy sobie kolejny kryzys, zamknięcie granic i szczątkową produkcję leków w Polsce - życie prawie 3 milionów cukrzyków byłoby zagrożone, 4 milionów astmatyków i wielu innych chorych, dla których już dwutygodniowe braki leków mogą skończyć się śmiercią, jak choćby brak diuretyków niezbędnych pacjentom z przewlekłą niewydolnością serca, brak antybiotyków, nie wspominając o lekach stosowanych w chorobach onkologicznych. Dlatego większość krajów UE robi wszystko, aby relokować produkcję farmaceutyczną u siebie. Polski rząd również powinien wprowadzić mechanizmy zachęcające do zwiększenia produkcji leków i substancji do ich wytwarzania w Polsce. W ten sposób zapewnimy ciągłość dostaw podstawowych leków, a więc bezpieczeństwo lekowe Polek i ich rodzin. Rodzimi producenci leków nie oczekują wiele – apelują o utrzymanie dotychczasowych cen urzędowych a nie zmuszanie ciągłego ich obniżania. To niewiele dla zapewnienia bezpieczeństwa lekowego w Polsce.

Kontakt: Anna Jasińska – Rzecznik Medycznej Racji Stanu,  
tel. +48 734 439 122,  
e-mail: [jasinska@greencomm.pl](mailto:jasinska@greencomm.pl)

#### PARTNERZY / SPONSORZY:



#### PATRON MEDIALNY

