



Honorowy Patronat Ks. Kardynała Kazimierza Nycza



Debata Medycznej Racji Stanu

Wyzwania zdrowia - poczucie bezpieczeństwa

Perspektywa 2022/2023

16 grudnia 2022, godz. 10.00 – 14.20, tryb hybrydowy

Pałac Staszica, Sala Okrągłego Stołu, ul. Nowy Świat 72 w Warszawie

W czasach pandemii COVID-19 i wojny w Ukrainie mamy do czynienia z zachwianiem poczucia bezpieczeństwa zdrowotnego społeczeństwa Unii Europejskiej – w tym Polski. Wyzwania zdrowia powinny być traktowane priorytetowo we wszystkich aspektach funkcjonowania wspólnoty i poszczególnych krajów. Unia Europejska uzupełnia krajowe polityki zdrowotne, wspierając władze lokalne w krajach UE w osiągnięciu wspólnych celów, łączeniu zasobów i stawianiu czoła wspólnym wyzwaniom. Oprócz tworzenia ogólnounijnych przepisów i norm dotyczących produktów i usług zdrowotnych Unia udostępnia również środki finansowe na projekty w dziedzinie zdrowia w całej UE. Polityka zdrowotna UE kładzie przede wszystkim nacisk na ochronę i poprawę zdrowia, zapewnienie wszystkim Europejczykom równego dostępu do nowoczesnej i skutecznej opieki zdrowotnej oraz koordynację reagowania na wszelkie poważne zagrożenia dla zdrowia, dotyczące więcej niż jednego kraju UE. Zapobieganie chorobom i ich zwalczanie są ważnymi elementami unijnej polityki w dziedzinie zdrowia publicznego. Profilaktyka chorób obejmuje wiele obszarów działania, takich jak szczepienia, zwalczanie oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, walka z rakiem i odpowiedzialne znakowanie środków spożywczych. Działania rządów krajowych w obszarze zdrowia są wspierane przez dwie specjalne agencje. Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób ocenia i monitoruje pojawiające się zagrożenia chorobami w celu skoordynowanego reagowania na nie. Natomiast Europejska Agencja Leków zarządza naukową oceną jakości, bezpieczeństwa i skuteczności wszystkich produktów leczniczych w UE. Dlatego też w 2020 r. powstała idea Europejskiej Unii Zdrowotnej, w ramach której 27 państw będzie ze sobą współpracować w celu wykrywania zagrożeń oraz wspólnego przygotowywania się i reagowania na nie. Program UE dla zdrowia na lata 2021–2027 – wizja zdrowszej Unii Europejskiej powstał w odpowiedzi na pandemię COVID-19, w celu zwiększenia gotowości na sytuacje kryzysowe w UE. Pandemia uwypukliła niedoskonałości krajowych systemów opieki zdrowotnej. Program UE dla zdrowia ma pomóc w długoterminowych wyzwaniach w dziedzinie zdrowia przez budowanie silniejszych, odporniejszych i bardziej dostępnych systemów opieki zdrowotnej. Zdrowie jest inwestycją, a Program UE dla zdrowia, dysponujący budżetem w wysokości 5,3 mld euro na lata 2021–2027, jest bezprecedensowym wsparciem finansowym UE w tej dziedzinie. Program UE dla zdrowia to jasny sygnał, że zdrowie publiczne jest priorytetem UE. Program ten jest jednym z głównych instrumentów na drodze do powstania Europejskiej Unii Zdrowotnej, ustanowiony w rozporządzeniu (UE) 2021/522, wnosi unijną

wartość dodaną i uzupełnia polityki państw członkowskich, jeśli chodzi o realizację czterech celów ogólnych odpowiadających założeniom programu i dziesięciu celów szczegółowych w poszczególnych obszarach interwencji. Te cele to: poprawa i wspieranie zdrowia (promocja zdrowia i profilaktyka chorób, zwłaszcza nowotworów oraz międzynarodowe inicjatywy w dziedzinie zdrowia i współpraca międzynarodowa), ochrona ludzi (zapobieganie, gotowość i reagowanie na transgraniczne zagrożenia dla zdrowia, uzupełnianie krajowych zapasów podstawowych produktów niezbędnych w sytuacji kryzysowej, utworzenie rezerwy personelu: medycznego, opieki zdrowotnej, pomocniczego), dostęp do produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów niezbędnych w sytuacji kryzysowej (zapewnienie dostępności i przystępności cenowej produktów) oraz udoskonalenie systemów ochrony zdrowia (ulepszenie danych dotyczących zdrowia, narzędzi i usług cyfrowych, transformacja cyfrowa opieki zdrowotnej, poprawa dostępu do opieki zdrowotnej, opracowywanie i wdrażanie przepisów UE w dziedzinie zdrowia oraz podejmowanie decyzji w oparciu o dowody zintegrowane działania krajowych systemów opieki zdrowotnej).

Wg raportu „Health at a Glance. Europe 2022” w Polsce, w 2021 roku oczekiwana długość życia wyniosła 75,6 lat, czyli o 2,4 lat mniej niż w 2019 roku. W latach 2010-2019 oczekiwana długość życia w chwili narodzin wydłużała się – średnio dla państw UE o 1,5 roku, a w Polsce – 1,6 roku. Oczekiwana długość życia Polaków wyniosła 72,5 lat (w tym 12,2 lat życia z chorobą), a dla Polek 80,7 lat (w tym 16,4 lat życia z chorobą). Średnia europejska oczekiwana długość życia dla mężczyzn wyniosła 77,5 lat (w tym 14 lat życia z chorobą), a dla kobiet 83,2 lat (w tym 18,7 lat życia z chorobą). Kobiety we wszystkich państwach UE żyją dłużej od mężczyzn, jednak w Polsce jest największa różnica na niekorzyść mężczyzn. W Polsce 56 proc. populacji w wieku 65 i więcej lat miało minimum dwie choroby przewlekłe. Stanowi to drugi najgorszy wynik wśród państw UE, a przy tym polscy mężczyźni byli najbardziej obciążeni chorobami w Europie, Polki natomiast zajęły drugie miejsce wśród Europejki. Dodatkowo 27 proc. mieszkańców państw UE (częściej kobiety) w tym wieku zgłaszało przynajmniej jedną dolegliwość, która ogranicza możliwość wykonywania codziennych czynności i zmusza do korzystania z pomocy innych. Również i tutaj oprócz płci ważny był status ekonomiczny osób: ankietowani o niższych dochodach częściej doświadczali trudności z codziennymi czynnościami. W Polsce ograniczenia w codziennych czynnościach zgłosiło 30 proc. ankietowanych.

Pandemia wywarła ogromny wpływ na życie ludzi w Europie i na całym świecie. Doprowadziła do zmniejszenia średniej długości życia w UE o ponad rok w 2021 r. w porównaniu z poziomem sprzed pandemii, co stanowi największy spadek odnotowany w większości państw UE od czasu II wojny światowej. Do końca października 2022 r. w 27 państwach UE odnotowano ponad 1,1 mln zgonów związanych z COVID-19. Liczby te są jednak zaniżone, a statystyki dotyczące nadmiernej śmiertelności wskazują na to, że 300 tys. osób zmarło bezpośrednio lub pośrednio w wyniku pandemii. Ponad 90 proc. zgonów związanych z COVID-19 miało miejsce wśród osób w wieku powyżej 60 lat. Wpływ COVID-19 na śmiertelność był najniższy w krajach nordyckich (Islandia, Norwegia, Dania i Finlandia), a najwyższy w krajach Europy Środkowej i Wschodniej (Bułgaria, Węgry, Chorwacja, Czechy, Słowenia, Łotwa i Rumunia). W Europie COVID-19 odpowiadał za 8 proc. zgonów w 2020 roku i 10 proc. zgonów w 2021 roku. Według danych Ministerstwa Zdrowia od dnia 3 marca 2020 r. do dnia 12 grudnia 2022 r., na COVID-19 zachorowało 6 357 700 i zmarło 118 382 Polaków. Zwiększoną liczbę zgonów w czasie pandemii stanowią nie tylko zmarli w wyniku przebiegu COVID-19, lecz także chorzy na inne choroby, którzy byli zdiagnozowani zbyt późno i mieli ograniczony dostęp do systemu ochrony zdrowia – szczególnie w zakresie chorób układu krążenia i chorób nowotworowych. Wirus SARS-CoV-2 pośrednio przyczynił się także do 200 tys. nadmiarowych zgonów spowodowanych ograniczonym dostępem do opieki zdrowotnej. Najwyższy wśród osób cierpiących na choroby układu krążenia – 16,69%, cukrzycę – 15,88%, choroby: neurologiczne – 14,63%, układu trawiennego – 13,54%, psychiatryczne – 12,69%, płuc – 10,33% oraz nowotwory – 4,7%. Szybkie

wprowadzenie szczepionek w istotny sposób przyczyniło się do zarządzania pandemią: szacuje się, że szczepienia zapobiegły ponad 250 tys. zgonów w całej UE dopiero w 2021 r., chociaż wskaźniki szczepień wśród grup szczególnie wrażliwych utrzymywały się na dość niskim poziomie w niektórych państwach. Wg danych Ministerstwa Zdrowia na 12 grudnia 2022 r. zostało wykonanych 57 708 960 szczepień przeciwko COVID-19 w Polsce. Pierwszą dawkę szczepienia przyjęło 22 832 951 osób, a drugą 19 750 269. Liczba w pełni zaszczepionych wynosi 22 606 368 osób, z czego dawkę przypominającą przyjęło 14 933 139 osób. Wg ECDC pełne szczepienie ma 59,8% Polaków vs. 72,8% EU, przypominające pierwszym boosterem wykonało 33% populacji Polski vs. 54,5% populacji EU, a przypominające drugim boosterem wykonało 7% populacji Polski vs. 12% populacji EU. Szybki rozwój telekonsultacji na początku 2020 r. pomógł utrzymać dostęp do opieki zdrowotnej, w szczególności w przypadku pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe. W Polsce wprowadzono e-receptę, e-zlecenie, e-konsultację oraz e-zwolnienie. Jednym z wniosków wyciągniętych z pandemii jest to, że kluczowe znaczenie ma maksymalizacja zdrowia ludzi i minimalizacja ich narażenia na czynniki ryzyka przed kryzysem. Otyłość i schorzenia przewlekłe, takie jak cukrzyca i problemy z układem oddechowym, były ważnymi czynnikami ryzyka poważnych powikłań i zgonów z powodu COVID-19. Zapobieganie behawioralnym i środowiskowym czynnikom ryzyka może w dużym stopniu przyczynić się do poprawy zdrowia ludzi i ograniczenia częstotliwości występowania chorób przewlekłych i zgonów.

W zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego wprowadzany jest Narodowy Program Chorób Układu Krążenia na lata 2020-2030, realizowany jest program KOS-Zawał, pilotaż trombektomii mechanicznej w leczeniu udarów mózgu, a w ostatnich dniach zdecydowano o refundacji telemonitoringu urządzeń wszczepialnych. Celem ograniczenia liczby zgonów i wydłużenia przeżywalności realizowana jest Narodowa Strategia Onkologiczna oraz pilotaż Krajowej Sieci Onkologicznej. W zakresie chorób rzadkich wprowadzany jest w życie Plan dla Chorób Rzadkich. Decyzje Ministra Zdrowia w ostatnich paru latach znacząco poprawiły dostęp refundacyjny chorych na choroby rzadkie do skutecznego leczenia. Pacjenci m.in. z chorobą Fabry'ego, rdzeniowym zanikiem mięśni, nowotworami krwi, akromegalią, chorobą Wilsona, hemofilią A i B u dzieci oraz innymi chorobami otrzymali refundację nowych leków. Wg danych Ministra Zdrowia w 2021 r. refundacją objęto 68 nowych cząsteczko-wskazań, w tym 29 w chorobach rzadkich, a w 2022 r. refundacją objęto 115 nowych cząsteczko-wskazań, w tym 37 w chorobach rzadkich, a 40 w terapii nowotworów. Na realizację Planu dla Chorób Rzadkich przeznaczono ok. 130 mln zł. Ukonstytuowała się Rada ds. Chorób Rzadkich. Jednocześnie wielkie nadzieje chorzy na choroby rzadkie wiążą z Funduszem Medycznym, na który rocznie alokowane jest 4,2 mld zł, w tym na refundacje leków w chorobach rzadkich i onkologicznych 720 mln zł. W ramach Funduszu Medycznego chorzy na choroby rzadkie mogą mieć refundowane terapie w ramach wykazu leków o wysokim stopniu innowacyjności (TLI) oraz wykazu leków o wysokiej wartości klinicznej (TLK). Wykazy tych technologii opracowuje Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, a zatwierdza Minister Zdrowia. Na docenienie zasługuje fakt, że w skład Rady Funduszu Medycznego zostali powołani obok klinicystów i urzędników przedstawiciele dwóch organizacji pacjentów chorujących na choroby rzadkie.

Krytycznym zasobem w polskim systemie ochrony zdrowia są kadry medyczne i pomocnicze (asystentki medyczne, koordynatory opieki, koderzy, itp.). Od lat notowany jest niedobór kadr medycznych i brak kadr pomocniczych. Wg GUS w 2020 r. liczba lekarzy pracujących bezpośrednio z pacjentem wyniosła 126 064 osoby, lekarzy dentyistów – 33 772, pielęgniarek – 210 923 i położnych – 27 629. Wśród lekarzy uprawnionych do wykonywania zawodu w latach 2019 - 2020 przeciętny wiek mężczyzn wynosił niecałe 53 lata, a kobiet 52 lata. Dominującą grupę – powyżej 21% – stanowiły osoby w wieku 50 - 59 lat. Dominacja osób z tej grupy wieku była większa wśród mężczyzn niż wśród kobiet lekarzy. Wśród pielęgniarek uprawnionych do wykonywania zawodu w latach 2019 - 2020 przeciętny wiek kobiet wynosił około 52 lat, a mężczyzn powyżej 41 lat. Dominującą grupę, prawie 1/3 ogółu, stanowiły osoby w wieku 50 - 59 lat.

Bardzo ważny jest wzrost finansowania publicznego systemu ochrony zdrowia. Wg deklaracji rządu w 2023 r. na ochronę zdrowia przeznaczone zostanie ok. 160 mld zł, co odpowiada ok. 6% Produktu Krajowego Brutto (PKB). Średnia dla Unii Europejskiej wynosi jednak ok. 9% PKB. Będzie to podwojenie wydatków publicznych w porównaniu do 2016 r. (80 mld zł). Wg GUS wydatki bieżące ogółem (publiczne i prywatne) na ochronę zdrowia w 2021 r. wyniosły 172,9 mld zł (stanowiły 6,6% PKB) i były wyższe niż w 2020 r. o około 21 mld (w odniesieniu do danych wstępnych za 2020 r., które wyniosły 151,9 mld zł). Wzrost wydatków o ok. 14% zaobserwowano zarówno w przypadku wydatków publicznych, jak i wydatków prywatnych. Wydatki publiczne stanowiły 72,3% wydatków bieżących na ochronę zdrowia (w roku 2019 -71,8%) w tym: schematy sektora instytucji rządowych i samorządowych – 9,8% (w roku 2019 – 9,9%), schematy obowiązkowych ubezpieczeń zdrowotnych oparte na składkach - 62,4% (w roku 2019 – 61,8%), wydatki prywatne stanowiły – 27,7% (w roku 2019 – 28,2%), a w tym bezpośrednie wydatki gospodarstw domowych – 19,5% wszystkich wydatków bieżących na ochronę zdrowia (w roku 2019 – 20,1%). W obrębie klasyfikacji funkcji ochrony zdrowia (ICHA-HC), strumień wydatków bieżących na ochronę zdrowia w 2020 r. obejmował m.in.: usługi lecznicze – 58% (w roku 2019 – 58,9%) w tym: leczenie szpitalne – 30,9% (w roku 2019 – 32,3%), leczenie ambulatoryjne – 24,8% (w roku 2019 – 24,7%), artykuły medyczne, m.in. leki – 21,7% (w roku 2019 – 21,8%), długoterminową opiekę zdrowotną – 8,3% (w roku 2019 – 6,7%) oraz usługi rehabilitacyjne – 4,2% (w roku 2019 – 4,5%). W przypadku świadczeniodawców (klasyfikacja HP), największy strumień środków z tytułu poniesionych wydatków w 2020 r., trafił m.in. do: szpitali – 40,4% kwoty wydatków bieżących na ochronę zdrowia (w roku 2019 – 41,7%), w tym do szpitali ogólnych – 30,5% (w roku 2019 – 31,2%), placówek ambulatoryjnej opieki zdrowotnej – 25,8% (w roku 2019 – 24,9%), sprzedawców detalicznych i innych dostawców dóbr medycznych – 21,3% (w roku 2019 – 21,4%), w tym w większości do aptek, którym przekazano ponad 18,6% ogółu środków (w roku 2019 – 19,1%).

Poniżej opisano przykładowe problemy zdrowotne z zakresu bezpieczeństwa zdrowotnego pacjenta.

Spis treści

Onkologia	5
Irynotekan liposomowy w terapii raka trzustki	5
Abemacyklib w leczeniu wczesnej postaci raka piersi	6
Cukrzyca	8
Semaglutyd w terapii cukrzycy typu 2	8
Otyłość	9
Program pilotażowy w zakresie kompleksowej opieki specjalistycznej nad pacjentami leczonymi z powodu otyłości olbrzymiej KOS-BAR.....	9
Neurologia.....	9
Cenobamat w terapii padaczki lekoopornej	9
Nefrologia.....	10
Dapagliflozyna w terapii przewlekłej choroby nerek.....	10
Choroby rzadkie	11
Rawulizumab – pierwszy długodziałający inhibitor C5 układu dopełniacza w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) i atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS)	11
Idursulfaza w terapii zespołu Hunter’a	13

Chirurgia.....	14
Zabieg rekonstrukcji zwieraczy w terapii nietrzymania gazów i stolca, jako powikłania porodu u kobiet	14
Bezpieczeństwo lekowe w Polsce	15

Onkologia

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 np. w 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. w raku piersi czy prostaty), nie poprawił rokowań dla pacjentów z rakiem trzustki, pozostaje on wciąż w czołówce raków o najgorszym rokowaniu. To sprawia, że rak trzustki 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 raku trzustki 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 w tym przypadku 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, który 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.¹ Irynotekan liposomowy został zarejestrowany w Unii Europejskiej w dniu 14 października 2016 r. i aktualnie jest refundowany w 17 krajach wspólnoty.² 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.³

Abemacyklil w leczeniu wczesnej postaci raka piersi

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet – według KRN, stanowił 23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 r. Stanowił on też drugą przyczynę zgonów z powodu nowotworu złośliwego, tuż po nowotworze płuc. Rokowanie w raku piersi zależy m.in. od stadium zaawansowania nowotworu oraz konkretnego podtypu molekularnego. Najczęściej spotykany jest rak hormonozależny, diagnozowany we wczesnym stadium. Wczesny rak piersi oznacza taki etap choroby, w którym nie ma jeszcze przerzutów odległych. Celem terapii wczesnego raka piersi jest całkowite wyleczenie. Zaawansowany rak piersi to choroba z przerzutami. Zaawansowany rak piersi nie może być całkowicie wyleczony, celem terapeutycznym jest wydłużenie przeżycia pacjenta i utrzymanie go w jak najlepszej jakości życia. Populacja pacjentów z diagnozą wczesnego raka piersi nie jest jednorodna - zdarzają się w niej również pacjenci z bardziej rozwiniętą chorobą – np. mający przerzuty do licznych węzłów czy większy rozmiar guza. Czynniki te przyczyniają się do gorszego rokowania. Mimo wczesnego stadium, u tych pacjentów choroba jest groźniejsza - w tej grupie pomimo dostępnego leczenia nawrót choroby występuje u nawet 30% osób. Nawrót występuje najczęściej w postaci przerzutów odległych, co czyni chorobę nieuleczalną. Możemy z dużym prawdopodobieństwem określić, czy u danego pacjenta występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby, korzystając z cech kliniczno-patologicznych takich jak m.in. podtyp molekularny guza, liczba zajętych lokalnych węzłów chłonnych, stopień złośliwości guza czy wielkość zmiany nowotworowej i dzięki temu dostosować terapię tak, aby jak najskuteczniej zredukować u niego podwyższone ryzyko wystąpienia nawrotu choroby. Rak piersi wiąże się z poważnymi konsekwencjami zarówno dla chorego, jego rodziny, jak i społeczno-ekonomicznymi. Z perspektywy pacjenta deficyt zdrowia odbija się na wszystkich aspektach jego życia. W przypadku wczesnej postaci choroby, przebyte leczenie może pozostać jedynie epizodem zakończonym trwałym wyleczeniem, powrotem do pełnego zdrowia, ról społecznych, zdolności do pracy - pełni normalnego funkcjonowania. W przypadku zaawansowanego raka piersi jest to choroba nieuleczalna, wymagająca długotrwałej farmakoterapii i monitorowania, mogąca tym samym prowadzić do wypadania z ról społecznych, obniżenia jakości życia, cierpienia – wiążąca się ze

¹ https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/download/66378/49509

² <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1130.htm>

³ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161014135718/anx_135718_pl.pdf

znacznym obciążeniem psychicznym chorego, wymagająca wsparcia psychologicznego. Konsekwencje społeczne i ekonomiczne raka piersi są znaczne, mimo że rokowanie raka piersi na przestrzeni ostatnich lat bardzo się poprawiło dzięki dostępowi do innowacyjnych terapii, które zmieniają oblicze tej choroby. Konsekwencje obejmują zarówno koszty dla systemu ochrony zdrowia, jak i systemu ubezpieczeń społecznych i całej gospodarki kraju – wynikają z przedwczesnych zgonów, rent z tytułu niezdolności do pracy, absenteizmu i prezenteizmu zarówno samych chorych jak i ich opiekunów. W tym kontekście kluczowe jest podkreślenie, że im szybciej, na wcześniejszym etapie zdiagnozowana jest choroba, tym większa szansa na całkowite wyleczenie pacjenta i tym samym uniknięcie systemowych kosztów wygenerowanych przez trwałą niezdolność do pracy, renty i straty spowodowane przedwczesnymi zgonami.

Aktualnie w Polsce dla pacjentów z rakiem piersi refundowanych jest w ramach programu lekowego wiele cząsteczek, jednak nie wszystkie podtypy raka mają aktualnie zapewnione optymalne leczenie - pacjenci z najczęstszą postacią raka – hormonozależnym, wczesnym rakiem piersi HER2- nie mają aktualnie dostępu do innowacyjnej terapii, a jedynie do niespecyficznego chemioterapii oraz hormonoterapii klasycznej. W przypadku tego rodzaju raka, mimo że większość pacjentów dobrze reaguje na aktualnie dostępne leczenie, istnieje szczególna populacja chorych, mających wysokie ryzyko nawrotu choroby. Nawet u 30% pacjentów w ciągu pierwszych kilku lat od wdrożenia terapii wytwarza się oporność na aktualnie dostępne leczenie, skutkując nawrotem choroby w postaci przerzutów odległych, które nie są uleczalne i prowadzą do przedwczesnego zgonu. W związku z tym, w tej szczególnie narażonej na nawrót subpopulacji chorych z wczesnym rakiem hormonozależnym HER2-, istnieje niezaspokojona potrzeba wdrażania skutecznego leczenia redukującego ryzyko nawrotu choroby. Dla tych właśnie pacjentów w ostatnim czasie pojawiły się nowe opcje terapeutyczne, polegające na skojarzeniu hormonoterapii z leczeniem celowanym, dla którego wykazano skuteczność w redukcji ryzyka nawrotu choroby. Aktualnie dostępne, refundowane leczenie pacjentów z hormonozależnym HER2- rakiem piersi obejmuje kombinację leczenia chirurgicznego, radioterapii, chemioterapii i hormonoterapii – jest to leczenie powszechnie dostępne, natomiast charakteryzujące się małą specyficznością w walce z nowotworem. Ostatni przełom jaki dokonał się w leczeniu tego typu raka to właśnie zastosowanie hormonoterapii. Kolejne badania prowadzone w tym obszarze na przestrzeni ostatnich dwóch dekad nie przynosiły przełomu. Nowy trend terapeutyczny to inhibitory CDK 4 i 6, znane już z terapii zaawansowanego, hormonozależnego raka piersi, wchodzące teraz również do terapii na wczesnym etapie choroby. Dane z badań klinicznych wskazują, że u pacjentek z wczesnym rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu, zastosowanie terapii skojarzonej abemacyklibem (inhibitorem CDK 4 i 6) w połączeniu z hormonoterapią o ponad 30% obniża ryzyko nawrotu choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ma to szczególnie istotne znaczenie, bo dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby. Ze względu na fakt, że nawrót choroby najczęściej występuje w postaci przerzutów odległych, prowadząc tym samym do rozwinięcia choroby nieuleczalnej, jest to grupa chorych, u której mimo wczesnego stadium choroby jest ona szczególnie groźna. Biorąc pod uwagę pojawianie się nowych opcji terapeutycznych adresujących aktualnie niezaspokojone potrzeby, kluczowe jest ich jak najszybsze udostępnianie pacjentom, umożliwiające optymalizację terapii w celu zapobiegania wczesnym nawrotom choroby w tej szczególnie narażonej na nie grupie chorych

W 2018 r. Komisja Europejska wydała zgodę na stosowanie abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), z

przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu.⁴ Abemacyklib to pierwszy i jedyny inhibitor CDK4 i 6 w terapii HR+, HER2- wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Pozytywna opinia Europejskiej Agencji Leków zapadła w oparciu o wyniki badania 3 fazy monarchE1, które osiągnęło swój pierwszorzędowy punkt końcowy w drugiej pośredniej analizie skuteczności, wykazując statystycznie istotną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS). W listopadzie 2019 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją abemacyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy we wskazaniu: „Leczenie raka piersi”.⁵ Zgodnie z danymi z raportu Modern Healthcare Institute z 2020 r. obserwowane w ostatnich latach przyspieszenie wydawania decyzji refundacyjnych zahamowało narastające opóźnienia związane z zaleceniami onkologicznych wytycznych klinicznych. Aby utrzymać ten dobry trend w Polsce konieczne jest sukcesywne obejmowanie refundacją nowych opcji terapeutycznych - zgodnie z raportem o ok. 25% w skali roku.⁶

Cukrzyca

Semaglutyd w terapii cukrzycy typu 2

Od 1 września 2022 r. semaglutyd jest refundowany we wskazaniu: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) 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).”

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 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.

⁴ <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1307.htm>

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/193/REK/rp_102_2019_verzenio_nsai_mkp_zaczerniona.pdf

⁶ <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2020/08/raport-onkologia-0826.pdf>

Otyłość

Program pilotażowy w zakresie kompleksowej opieki specjalistycznej nad pacjentami leczonymi z powodu otyłości olbrzymiej KOS-BAR

Według WHO otyłość to jedna z głównych chorób cywilizacyjnych, która szczególnie zagraża mieszkańcom Europy. W ciągu ostatnich 20 lat trzykrotnie przybyło ludzi z otyłością. W Polsce na otyłość cierpi co czwarta osoba. Nadmierną masę ciała w naszym kraju ma 65,7 proc. mężczyzn i 45,9 proc. kobiet. Otyłość występuje u 15,4 proc. mężczyzn i 15,2 proc. kobiet, otyłość olbrzymia (BMI 40,0 lub więcej) u 0,5 proc. mężczyzn i 0,4 proc. kobiet. To wyniki badań realizowanych przez IŻŻ/NIZP-PZH w ramach współpracy z EFSA, przeprowadzonych w latach 2019-2020.

Nadwaga i otyłość zwiększają ryzyko zachorowalności na cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, chorobę niedokrwienną serca, obturacyjny bezdech senny, chorobę zwyrodnieniową stawów, depresję oraz sprzyja rozwojowi niektórych typów nowotworów i podwyższa ryzyko zgonu. Leczenie operacyjne chorych otyłych wydłuża ich życie, jednocześnie znacząco poprawiając jego jakość. Chirurgiczne zmniejszenie żołądka zapewnia wyraźną utratę wagi i pomaga w leczeniu ponad 40 schorzeń związanych z otyłością, takich jak: cukrzyca typu 2, choroby serca, obturacyjny bezdech senny i niektóre nowotwory, włączając zapobieganie im, łagodzenie ich objawów oraz ustąpienie choroby. Po zabiegu bariatrycznym u pacjentów obserwowano redukcję incydentów kardiologicznych, udarów, występowania nowotworów oraz w szczególności lepszą kontrolę lub remisję cukrzycy, co wpływa na zmniejszenie śmiertelności związanej z patologiczną otyłością. Program pilotażowy w zakresie kompleksowej opieki specjalistycznej nad pacjentami leczonymi z powodu otyłości olbrzymiej KOS-BAR zakłada, że pacjent będzie leczony w ośrodku koordynującym, który zapewni mu kompleksową opiekę przed- i po operacji. Pilotaż ma poprawić jakość i efektywność leczenia pacjentów z rozpoznaniem otyłości olbrzymią. Program KOS-BAR zostaje wprowadzony, gdyż stale rośnie liczba osób otyłych, a ich leczenie stanowi coraz większe obciążenie finansowe dla systemów opieki zdrowotnej oraz społeczeństwa. Do realizacji programu pilotażowego wytypowano 15 ośrodków, które będą mogły go przeprowadzić pod warunkiem zawarcia umowy z Narodowym Funduszem Zdrowia. Po dokonaniu kwalifikacji do programu pilotażowego, ośrodek koordynujący wyda pacjentowi kartę KOS-BAR i od chwili jej otrzymania przez cały okres leczenia chory będzie pod opieką tego ośrodka. Szacuje się, że w ramach pilotażu opieką zostanie objęte ok. 2907 pacjentów. Pilotaż KOS-BAR, w zależności liczby pacjentów włączonych do programu, będzie kosztował ok. 71 mln zł. Środki na ten program zostaną przekazane m.in. z tzw. opłaty cukrowej, która zgodnie z przepisami jest przeznaczona na działania o charakterze edukacyjnym i profilaktycznym oraz na świadczenia opieki zdrowotnej związane z utrzymaniem i poprawą stanu zdrowia pacjentów z nadwagą i otyłością.

Neurologia

Cenobamat w terapii padaczki lekoopornej

Padaczka (ICD 10: G40) to przewlekła choroba mózgu, w której w sposób samoistny i nawracający dochodzi do napadów padaczkowych. Napady padaczkowe to występujące w sposób przemijający dolegliwości i/lub objawy, które są efektem nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności bioelektrycznej w mózgu. Mogą mieć charakter ruchowy, czuciowy, wegetatywny i psychiczny. Ocenia się, że na padaczkę choruje do 1% ludzi (w Polsce ok. 300 tys., na świecie 60-70 mln). Rokowanie jest zależne od rozpoznania ewentualnego zespołu padaczkowego lub typu napadów padaczkowych. Śmiertelność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Roczna śmiertelność wśród osób z padaczką waha się od 1 do 8 na 100 tys. osób. Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami. Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Pacjenci z padaczką

lekooporną stanowią grupę z wciąż niezaspokojonymi potrzebami medycznymi. Pomimo rejestracji wielu nowych leków przeciwpadaczkowych w ciągu ostatnich 20–30 lat, ogólne wyniki w tej grupie chorych nie uległy znacznej poprawie – u około 30% pacjentów wciąż nie udaje się uzyskać odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych. Głównym problemem w polskim systemie ochrony zdrowia w obszarze leczenia padaczki, w szczególności padaczki lekoopornej jest bardzo ograniczona liczba nowoczesnych leków przeciwpadaczkowych, które są finansowane ze środków publicznych. O sukcesie terapeutycznym w terapii padaczki decyduje odpowiedni dobór leczenia uwzględniający indywidualne cechy pacjenta. Im większy wybór leków o różnych mechanizmach działania, w szczególności leków nowoczesnych charakteryzujących się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, tym większa szansa na całkowite ustąpienie napadów padaczkowych lub znaczne zmniejszenie ich częstości pozwalające na poprawę funkcjonowania pacjenta w społeczeństwie. Jak podkreślono już wcześniej, nadrzędnym celem leczenia przeciwpadaczkowego jest całkowite uwolnienie od napadów lub istotne zmniejszenie częstości i zapobieganie ich nawrotom, przy jak najmniejszych objawach niepożądanych. Zmniejszenie liczby napadów wpływa bezpośrednio na poprawę standardu i jakości życia chorego. Zwykle przyjmuje się, że co najmniej 50-procentowa redukcja częstości napadów padaczkowych stanowi istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta. Jednak, z perspektywy chorego istotne jest uzyskanie remisji, tj. całkowitego uwolnienia od napadów padaczkowych. Jak wskazują klinicyści – pacjenci z reguły nie rozróżniają redukcji liczby napadów o 30 - 50 proc., bo niestety nawet jeden napad może być fatalny w skutkach – upadek, uraz - więc walczymy o brak napadów, kładziemy duży nacisk w rekomendacjach właśnie na ten aspekt. W Polsce w leczeniu padaczki pacjenci mają dostęp do kilkunastu leków przeciwpadaczkowych, które finansowane są ze środków publicznych, w tym finansowane wyłącznie w terapii padaczki lekoopornej są: tiagabina, wigabatryna, gabapentyna, topiramát oraz lakozamid i brywaracetam (po spełnieniu dodatkowych kryteriów refundacyjnych). Większość refundowanych leków stanowią substancje zarejestrowane ponad 20 lat temu, spośród najnowszych leków zarejestrowanych po 2008 roku finansowane są wyłącznie lakozamid i brywaracetam. Wiele nowszych leków wciąż nie jest finansowanych ze środków publicznych w Polsce, pomimo iż są rekomendowane w polskich wytycznych praktyki klinicznej. W 2022 roku powstały nowe rekomendacje kliniczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, w których są określone ścieżki diagnostyczne dla osób z nową diagnozą padaczki, ale także wskazanie ścieżki dla pacjentów lekoopornych i wczesna identyfikacja lekooporności. Nowością w rekomendacji są leki, takie jak cenobamat, ale też takie, których używamy od lat w grupie leków podstawowych. Cenobamat wskazany jest do stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów dorosłych z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych w przeszłości, nie będzie on zastępował leków I rzutu lub tych zarejestrowanych i finansowanych w monoterapii, gdyż będą one stanowiły terapię tła. Terapia wspomagająca cenobamatem stanowi skuteczną i bezpieczną opcję w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną padaczką ogniskową. Wyniki badań klinicznych wskazują, że lek ten w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi pozwala uzyskać 50% redukcję częstości napadów padaczkowych nawet u 60% chorych, a całkowite ich ustąpienie nawet u 20% pacjentów. Zgodnie z opinią ekspertów cenobamat jest nadzieją dla pacjentów z lekoopornością, którzy chcą mieć normalne życie zawodowe i rodzinne. Aktualnie na refundację publiczną czekają cenobamat, fenfluramina i cannabidiol.

Nefrologia

Dapagliflozyna w terapii przewlekłej choroby nerek

W przewlekłej chorobie nerek po dwóch dekadach pojawił się przełom w farmakoterapii pozwalający na redukcję śmiertelności oraz opóźnienie przejścia na dializoterapię. Ministerstwo Zdrowia w ekspresowym tempie, bo w zaledwie pół roku od rejestracji nowego wskazania w Unii Europejskiej zrefundowało 1 lipca

2022 roku terapię dapagliflozyną w przewlekłej chorobie nerek u dorosłych pacjentów z eGFR<60 ml/min/1.73m², albuminurią ≥200mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i /ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Było to następne rozszerzenie aktualnie obowiązujących wskazań refundacyjnych dla tego leku, obok leczenia niewydolności serca oraz cukrzycy. Po pół roku doświadczeń nefrologów z refundacją okazuje się, że niewielu pacjentów z niej może skorzystać i wymaga ona modyfikacji – kryterium silnie ograniczającym okazuje się pomiar stosunku albumin do kreatyniny, czyli tzw. UACR – ważny parametr prognostyczny. Problem jednak polega na tym, że badanie jest niezwykle rzadko wykonywane w Polsce, ale jak się okazuje również na świecie – we Francji tylko 4% pacjentów zdiagnozowanych oznaczono UACR, w USA 4%, w Japonii 15%, a we Włoszech i Niemczech badania się praktycznie nie wykonuje. Warto złagodzić to kryterium, by więcej pacjentów i w krótszym czasie uratować od zgonu lub przejścia na dializoterapię.

Choroby rzadkie

Rawulizumab – pierwszy długodziałający inhibitor C5 układu dopełniacza w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) i atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS)

Nocna napadowa hemoglobinuria to przewlekła, postępująca, wyniszczająca i zagrażająca życiu bardzo rzadka choroba charakteryzująca się wewnątrznaczyniową hemolizą spowodowaną ciągłym stanem aktywacji układu dopełniacza.¹ Szacuje się, iż na PNH rocznie zapada ok. 1,3 osób na 1 mln populacji, a choroba dotyka przede wszystkim osób młodych – mediana wieku zachorowania to ok. 30 lat.² Objawy kliniczne obejmują między innymi zakrzepicę i niewydolność nerek, które mogą być przyczyną przedwczesnego zgonu. Historycznie, ok. 35% pacjentów umierało z powodu PNH w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy, a zakrzepica była przyczyną 40-67% zgonów.³ Ponadto osoby z PNH doświadczają wielu innych objawów takich jak nadciśnienie płucne, anemia, duszności, przewlekłe zmęczenie, hemoglobinuria, dysfagia, dystonia, bóle brzucha czy zaburzenia erekcji. Wszystkie te objawy w znaczący sposób wpływają na jakość życia pacjentów z PNH, uniemożliwiając im normalne funkcjonowanie. Przewlekłe objawy choroby mogą towarzyszyć pacjentowi przez wiele lat, a manifestacja w postaci incydentu zatorowego niemal zawsze jest nagła.¹ Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy to ultraradka, zagrażająca życiu choroba, w której pacjenci doświadczają nagłych i postępujących epizodów mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) spowodowanych niekontrolowaną aktywacją dopełniacza z dominującym w obrazie klinicznym upośledzeniem czynności nerek.⁴ Dane epidemiologiczne wskazują, iż zapadalność na aHUS wynosi ok. 0,26-0,75 na 1 mln w populacji osób poniżej 20 r.ż. oraz 0,23 do 1,9 na 1 mln w populacji całkowitej. Choroba manifestuje się w różnym wieku, ale głównie dotyka dzieci.⁵ Choroba wpływa na funkcjonowanie wielu organów, charakteryzuje się niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, ostrym uszkodzeniem nerek i powikłaniami takimi jak infekcje, cytopenie, występowania zakrzepicy i krwotoku w narządach. Około 20-48% pacjentów doświadcza uszkodzenia narządów pozanerkowych, obejmującego ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-naczyniowy, płuca czy układ pokarmowy, prowadzące do udarów, drgawek, zawału serca, krwotoków płucnych czy zapalenia trzustki. W wielu przypadkach dysfunkcje wielonarządowe wiążą się ze złym rokowaniem, a pacjenci wymagają intensywnej opieki, w tym są uzależnieni od dializoterapii.⁶ Historycznie, ponad 20% dzieci oraz 30% dorosłych doświadczało schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu w ciągu roku od postawienia diagnozy.⁷ Jakość życia chorych na aHUS jest obniżona ze względu na fakt, iż cierpią oni na zmęczenie, nadciśnienie oraz powikłania nerkowe i neurologiczne. Brak leczenia prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek i zgonu, a leczenie objawów klinicznych (wlewy, dializy, wymiana osocza) wpływa negatywnie na interakcje społeczne i życie codzienne.

W leczeniu PNH i aHUS zarejestrowane są dwa inhibitory C5 układu dopełniacza – ekulizumab i rawulizumab. Ekulizumab to pierwszy, przełomowy lek w leczeniu PNH i aHUS finansowany w Polsce ze środków publicznych od 2018 roku, który odmienił życie pacjentów. Terapia ekulizumabem istotnie zwiększyła przeżycie chorych z PNH i aHUS oraz wpłynęła na poprawę jakości ich życia. W 2021 roku w Polsce leczonych ekulizumabem było 136 pacjentów z PNH i aHUS. W PNH dzięki leczeniu ekulizumabem znacząco zmienia się życie pacjenta, gdyż dzięki zmniejszeniu hemolizy, niedokrwistość jest mniej nasiloną, a pacjent nie jest już uzależniony od transfuzji czerwonych krwinek.⁸ W przypadku aHUS ekulizumab prowadzi do normalizacji parametrów hematologicznych, poprawy czynności nerek, która jest na tyle duża, aby zaprzestać dializoterapii, poprawy w zakresie odczuwanego zmęczenia oraz istotnej poprawy jakości życia.⁹ Rawulizumab to pierwszy długodziałający inhibitor C5 układu dopełniacza z ponad 4-krotnie dłuższym okresem półtrwania niż ekulizumab, dzięki czemu zapewnia natychmiastową, kompletną oraz długotrwałą inhibicję C5. Rawulizumab charakteryzuje się podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa, co ekulizumab. Stwierdzono natomiast jego przewagę nad terapią ekulizumabem pod względem zmniejszenia ryzyka występowania przełomów hemolitycznych u pacjentów z PNH. Nawet do 29% pacjentów leczonych ekulizumabem może doświadczyć występowania przełomów hemolitycznych ze względu na krótszy okres półtrwania i niewystarczający poziom inhibicji układu dopełniacza, co prowadzi do powrotu objawów PNH i może wymagać dodatkowego leczenia np. w postaci transfuzji czerwonych krwinek. Terapia rawulizumabem charakteryzuje się mniejszą częstością występowania przełomów hemolitycznych u pacjentów z PNH ze względu na trwalszą i całkowitą inhibicję białka C5. Należy podkreślić, że schemat podawania leku jest znacznie korzystniejszy niż w przypadku ekulizumabu. Rawulizumab podawany jest we wlewie dożylnym co 8 tygodni, a ekulizumabu co 2 tygodnie, a więc terapia rawulizumabem wymaga jedynie 6-7 podań rocznie, a terapia ekulizumabem nawet 26 podań. Zmniejszenie częstości podań leku redukuje obciążenie chorobą i wpływa na poprawę jakości życia. Ograniczenie częstych wizyt w ośrodkach realizujących program oznacza zarówno dla pacjentów, jak i ich opiekunów możliwość powrotu do normalnej aktywności zawodowej, szkolnej i społecznej. Zwiększenie aktywności zawodowej chorych oraz opiekunów przynosi długoterminowe korzyści systemowe w związku ze zwiększoną produktywnością. Redukcja częstości wizyt związanych z podaniem leku przynosi korzyści także dla ośrodka realizującego leczenie i systemu ochrony zdrowia poprzez redukcję obciążenia personelu medycznego oraz redukcję kosztów związanych z wizytami i podaniem leku. Badania wśród pacjentów pokazują, iż rawulizumab jest terapią preferowaną ze względu na korzystniejszy schemat dawkowania, lepszą kontrolę objawów takich jak zmęczenie, skuteczność leku w okresach pomiędzy infuzjami, a także poprawę jakości życia – 93% pacjentów wskazuje rawulizumab jako terapię preferowaną.¹⁰ Rawulizumab jest wyczekiwaną opcją terapeutyczną zarówno przez pacjentów, jak i klinicystów, która pozwoli na dostosowanie optymalnej terapii do potrzeb pacjenta i wpłynie na zmniejszenie obciążenia chorobą, poprawę jakości życia i aktywizację pacjentów oraz opiekunów, przynosząc jednocześnie korzyści dla systemu ochrony zdrowia oraz ośrodków realizujących program lekowy.

Piśmiennictwo:

1. Spychalska J., Brojer E., Nocna napadowa hemoglobinuria — patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka, *Hematologia* 2013, 4 (4): 301-320
2. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. *Br J Haematol.* 2007 May;137(3):181-92.
3. Hill A., DeZern A.E, Kinoshita T., Brodsky R.A., *Nat Rev Dis Primers.* 2017, 3: 17028
4. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015;35(5):421-447
5. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C. Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic literature review. *Clin Epidemiol.* 2020;12:295-305.
7. doi:10.2147/CLEP.S24564

8. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654-666. doi:10.1056/NEJMra1312353
9. Schaefer F et al. *Kidney International.* 2018;94(2):408-18.
10. Hillmen, P. 2007. et al. *Blood.* 110(12):4123-4128
11. Cofiell R et al. *Blood.* 2015;125(21):3253-62
12. Peipert J. D., Kulasekararaj A. G., Gaya A et al. (2020) Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PLoS ONE* 15(9): e0237497

Idursulfaza w terapii zespołu Hunter'a

Zespół Huntera należy do chorób rzadkich, a częstość jego występowania wynosi 1 na 150 000 urodzeń, najczęściej dotyka chłopców. Każdego roku można spodziewać się 1- 2 noworodków obciążonych tą chorobą. Schorzenie manifestuje się objawami u dzieci w wieku 2-3 lat. Przy szybko postępującym schorzeniu prowadzącym m.in. do deformacji kośćca, opóźnienia umysłowego, uszkodzenia narządu słuchu oraz mięśnia sercowego powoduje, iż kontynuowanie leczenia dla pacjentów jest koniecznością. Dane publikowane w światowej literaturze dowodzą, że wczesne wdrożenie i stałe kontynuowanie enzymatycznej terapii zastępczej skutecznie przeciwdziała dalszemu rozwojowi zmian chorobowych, stabilizując chorobę szczególnie w zakresie charakterystycznych dla MPSII zmian neurologicznych/funkcji poznawczych.

Wg Europejskiej Agencji Leków (EMA), produkt leczniczy idursulfaza jest wskazany do długotrwałego leczenia pacjentów z zespołem Huntera (Mukopolisacharydoza II, MPS II). Wskazanie rejestracyjne pozwala na zastosowanie leku bezpośrednio po postawieniu diagnozy, niezależnie od wieku pacjenta. Lek jest dostępny w Polsce od 2009 r. w ramach publicznego systemu ochrony zdrowia. Skuteczność tej terapii została potwierdzona w badaniach obserwacyjnych, umożliwiających porównanie przeżywalności pacjentów leczonych oraz nieleczonych. Mediana przeżycia dla pacjentów leczonych wyniosła 33 lata, podczas gdy dla chorych nieleczonych wartość ta wyniosła 21,2 lat. Oznacza to, że leczenie idursulfazą wydłuża życie o średnio 11,8 lat. Obecnie, pacjenci z zespołem Hunter'a, są objęci leczeniem, w ramach programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera) (ICD-10 E 76.1), jednak przyszłość leczenia tych pacjentów stoi aktualnie pod znakiem zapytania. Obowiązująca decyzja refundacyjna wygasa 31 grudnia 2022 r, na ten moment, jej przedłużenie nie jest pewne. Zgodnie z obowiązującymi przepisami, za zgodą Ministra Zdrowia, pacjenci zakwalifikowani w okresie do 31 grudnia 2022 r. do ww. programu lekowego, w przypadku nieprzedłużenia decyzji refundacyjnej, będą mogli kontynuować leczenie jedynie przez dwanaście miesięcy. Po tym okresie, w przypadku dalszego braku porozumienia między MZ a wnioskodawcą, leczenie w ramach istniejącego programu przestanie być dostępne dla polskich pacjentów. Od 1 stycznia 2023 r. pacjenci spełniający warunki kwalifikacji do obecnie obowiązującego programu lekowego, w przypadku nieprzedłużenia decyzji refundacyjnej, nie będą mogli rozpocząć terapii. Klinicyści podkreślają, że nadrzędnym celem jest zapewnienie ciągłości leczenia dla wszystkich pacjentów, którzy aktualnie korzystają i mogą skorzystać w przyszłości ze skutecznego i bezpiecznego leczenia zespołu Hunter'a. Zaprzestanie leczenia idursulfazą związane jest z nagłym i gwałtownym pogorszeniem stanu pacjenta, dlatego kluczowym jest, aby po rozpoczęciu terapii utrzymać ją, nie tracąc tego, co zostało dzięki niej osiągnięte; (*Jurecka 2012, Jurecka 2014*). Obecnie terapia idursulfazą jest refundowana w 16 krajach europejskich, w tym państwach o podobnym do Polski poziomie rozwoju gospodarczego, np. w Słowacji, Słowenii czy Łotwie. Co więcej, pomimo wygaśnięcia wyłączności rynkowej dla idursulfazy nie są dostępne produkty generyczne. Według publicznych informacji nie toczą się również prace nad dopuszczeniem takich produktów do obrotu. Oznacza to, że w przypadku wygaśnięcia obowiązującej decyzji refundacyjnej dla tego produktu pacjenci zostaną pozbawieni jedynej dostępnej i skutecznej opcji terapeutycznej w tym wskazaniu. Efektywność praktyczna idursulfazy w leczeniu

mukopolisacharydozy typu II (MPS II) została wykazana w rejestrze HOS. Rejestr gromadzi dane z real-world data od leczonych i nieleczonych pacjentów z MPS II, umożliwiając porównanie przeżywalności w obu grupach pacjentów (porównanie przeżycia u pacjentów leczonych sulfatazą iduronianu i nieleczonych pacjentów z MPS II) – Mediana przeżycia całkowitego dla kohorty pacjentów przyjmujących idursulfazę wynosiła 33 (95%CI: 30,4; 38,4) lata, podczas gdy dla chorych nieleczonych jedynie 21,2 (95%CI: 16,1; 31,5) lat, leczenie Elaprasy wydłuża przeżycie całkowite o średnio 11,8 lat. Lek poprawia lub stabilizuje funkcje sercowe (np. poprawa geometrii komór). Pozwala na normalizację tempa wzrostu u dzieci z MPS II, w porównaniu do chorych nieleczonych. Zastosowanie idursulfazy istotnie poprawia ruchomość stawów, znacznie wpływa na redukcję wielkości wątroby i śledziony, a jakość życia chorych ulega dużej poprawie.

Piśmiennictwo:

1. Giugliani R, Hwu WL, Tylki-Szymanska A, Whiteman DA, Pano A. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2014 Jun;16(6):435-41
2. Pano, A. Barbier, A. J. Bielefeld, B. Whiteman, D. A. Amato, D. A. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Apr 24;10:50. doi: 10.1186/s13023-015-0265-2.
3. Wyniki ze strony bazy Clinicaltrials:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00607386?term=elaprasy+or+idursulfase&draw=2&rank=4/>
4. Lampe, C., Atherton, A., Burton, B. K., Descartes, M., Giugliani, R., Horovitz, D. D., Kyosen, S. O., Magalhaes, T. S., Martins, A. M., Mendelsohn, N. J., Muenzer, J. and Smith, L. D. Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis II Patients Under 1 Year of Age. *JIMD Rep.* 2014. 14(99-113).

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 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 rodniego 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

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 kranie. 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, 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 anestezjologiczne 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. 734 439 122,
e-mail: jasinska@greencomm.pl

Grażyna Mierzejewska, ekspert Medycznej Racji Stanu,
tel. 734 437 337,
e-mail: mierzejewska@greencomm.pl

PARTNERZY/ SPONSORZY:



¹ Spychalska J., Brojer E., Nocna napadowa hemoglobinuria — patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka, *Hematologia* 2013, 4 (4): 301-320

² Hill A, Richards SJ, Hillmen P. *Br J Haematol.* 2007 May;137(3):181-92.

³ Hill A., DeZern A.E, Kinoshita T., Brodsky R.A., *Nat Rev Dis Primers.* 2017, 3: 17028

⁴ Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015;35(5):421-447

⁵ Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C. Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic literature review. *Clin Epidemiol.* 2020;12:295-305.
doi:10.2147/CLEP.S24564

⁶ George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654-666.
doi:10.1056/NEJMra1312353

⁷ Schaefer F et al. *Kidney International.* 2018;94(2):408-18.

⁸ Hillmen, P. 2007. et al. *Blood.* 110(12):4123-4128

⁹ Cofiell R et al. *Blood.* 2015;125(21):3253-62

¹⁰ Peipert J. D., Kulasekararaj A. G., Gaya A et al. (2020) Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PLoS ONE* 15(9): e0237497