



Honorowy Patronat Ks. Kardynała Kazimierza Nycza

VII Spotkanie Rady Ekspertów ds. Chorób Rzadkich

Medycznej Racji Stanu

2 marca 2023

Sala Okrągłego Stołu,

Pałac Staszica, ul. Nowy Świat 72, Warszawa

tryb hybrydowy

Informacja prasowa

Rada Ekspertów ds. Chorób Rzadkich Medycznej Racji Stanu zbiera się już po raz siódmy w prawie trzy lata po rozpoczęciu pandemii COVID-19. Eksperci Medycznej Racji Stanu od kilku lat upominali się o szczególną uwagę dla tych, którzy doświadczając kryzysu zdrowia, odczuwali zagrożenie życia, izolację i lęk o byt materialny zanim ktokolwiek usłyszał o koronawirusie SARS-CoV-2. Diagnoza choroby rzadkiej już wcześniej tworzyła i nadal tworzy zagrożenie śmiercią, inwalidztwem, izolacją społeczną i ubożeniem rodziny pacjentów. Jeśli do tego dodamy częste interwencje chirurgiczne, nie zawsze skuteczną walkę z towarzyszącym choremu bólem i poczucie bezsilności spowodowane brakiem dostępu do nielicznych, w tej grupie chorób, skutecznych metod leczenia - to mamy wystarczające powody, by szczególną troską objąć cierpiące na nie osoby. Na szczęście decyzje Ministra Zdrowia w ostatnich paru latach znacząco poprawiły dostęp refundacyjny pacjentów z chorobami rzadkimi do skutecznego leczenia. Według danych Ministra Zdrowia w 2021 r. refundacją objęto 68 nowych cząsteczko-wskazań, w tym 29 w chorobach rzadkich, w 2022 r. refundacją objęto 115 nowych cząsteczko-wskazań, w tym 37 w chorobach rzadkich, a już w 2023 r. zrefundowano 19 nowych cząsteczko-wskazań z zakresu chorób rzadkich na styczniowej i marcowej liście refundacyjnej. Rada Ekspertów ds. Chorób Rzadkich Medycznej Racji Stanu opracowała w 2019 r. główne tezy przekazu do decydentów, środowiska medycznego, społeczeństwa, dotyczące problemów diagnostyki i terapii chorób rzadkich w Polsce. Z perspektywy systemu ochrony zdrowia dotyczą one niewielkiego odsetka populacji. Leczenie jest prowadzone w wysokospecjalistycznych ośrodkach klinicznych, a leki refundowane głównie w ramach programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia. W 2021 r. został przyjęty przez Radę Ministrów Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2021-2023. Przewiduje on utworzenie krajowych ośrodków referencyjnych, określonych dla wybranej choroby rzadkiej lub grupy takich chorób, które będą pełnić kluczową rolę w integracji opieki, a także współpracujących z nimi centrów eksperckich. Planowana jest poprawa dostępu do diagnostyki chorób rzadkich – w tym diagnostyki molekularnej. Ponadto mają powstać rejestry medyczne poszczególnych

chorób, platforma informacyjna oraz paszport chorego. Na realizację Planu dla Chorób Rzadkich przeznaczono ok. 130 mln zł. Ukonstytuowała się Rada ds. Chorób Rzadkich. Jednocześnie wielkie nadzieje chorzy wiążą z Funduszem Medycznym, na który rocznie alokowane jest 4,2 mld zł, w tym na refundację leków w chorobach rzadkich i onkologicznych 720 mln zł. W ramach Funduszu Medycznego osoby z chorobami rzadkimi 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. Według Audytu Krajowego Forum Orphan 2022 potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi w zakresie dostępu do technologii medycznych i optymalizacji opieki są wciąż bardzo duże. Organizacje pacjencie podkreślały różne problemy w zakresie dostępu do technologii medycznych oraz potrzebę utworzenia odpowiednich dla danej jednostki chorobowej modeli opieki. 91% organizacji pacjenckich wskazało na potrzebę wprowadzenia usprawnień i optymalizacji opieki, a szczególnie utworzenia ośrodków referencyjnych, modelu opieki koordynowanej oraz włączenia fizjoterapeutów i rehabilitantów. 83 % wskazało na potrzeby w zakresie poprawy dostępu do technologii lekowych. 83% organizacji pacjenckich wskazało na konieczność poprawy dostępu do diagnostyki, w tym w szczególności dostępu do badań genetycznych, ale również monitorowanie postępu choroby. 71% zwróciło uwagę na potrzebę zmian organizacyjnych w zakresie edukacji lekarzy, przyznawania świadczeń pacjentom, wsparcia dla rodziny i opiekunów, wsparcia w szkole, edukacji i wzrostu dostępności do informacji, czy utworzenia rejestru pacjentów. 69% podkreśliło występowanie innych potrzeb niż te związane z technologiami lekowymi, wyrobami medycznymi, diagnostyką, czy optymalizacją opieki. 40% respondentów wskazało na poprawę sytuacji osób z chorobami rzadkimi w ostatnim roku. Natomiast pozostałe 60% organizacji pacjenckich objętych badaniem jest zdania, że sytuacja osób chorych na choroby rzadkie nie uległa poprawie. 51% wskazało na konieczność poprawy w dostępie do wyrobów medycznych, w tym wzrostu refundacji i zmiany kryteriów przyznawania wyrobów medycznych. 22% dostrzega w ramach innych potrzeb konieczność usprawnienia systemu orzecznictwa o niepełnosprawności. Porównując drugi Audyt Krajowego Forum Orphan z 2022 r. z pierwszym audytem przeprowadzonym w marcu 2021 r. można stwierdzić, że organizacje pacjentów z chorobami rzadkimi bardzo aktywnie uczestniczą w procesie optymalizacji systemu ochrony zdrowia przez aktywny głos i klarowne postulaty w dialogu publicznym. W 2021 r. partycypowało w badaniu 35 organizacji pacjenckich (73% z 48 członków KFO), natomiast w badaniu przeprowadzonym w 2022 r. wzięło udział 36 organizacji pacjenckich (72% z 50 członków KFO).

Poniżej przedstawiono wybrane choroby rzadkie oraz propozycje rozwiązań systemowych w zakresie optymalizacji opieki medycznej nad chorymi.

Spis treści

Pegcetacoplan w terapii nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)	3
Ekulizumab i rawulizumab w terapii nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) oraz atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS)	4
Awatrombopag w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP).....	7

Selumetynib w leczeniu nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1.....	9
Selperkatynib w terapii raka rdzeniastego tarczycy.....	11
Sebelipaza alfa jako enzymatyczna terapia zastępcza dla pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśniej lipazy (LAL-D).....	13
Olipudaza alfa w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym.....	16
Trientyna w leczeniu choroby Wilsona.....	17
Wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w kierunku choroby Pompego.....	20
Kaplacyzumab w terapii nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP).....	21

Pegcetacoplan w terapii nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) jest rzadko występującą chorobą. Szacuje się, że zapada na nią rocznie 1-2 osoby na 1 mln populacji.¹ PNH jest nabytym zaburzeniem genetycznym komórek macierzystych szpiku, dotyczącym wszystkich linii komórkowych wytwarzanych w szpiku. W przebiegu choroby występuje nasilona hemoliza wywołująca niedokrwistość, nadmierna aktywacja krzepnięcia prowadząca do zakrzepicy, nadciśnienia płucnego, przewlekłych bólów brzucha, anemii i wielu innych objawów znacznie obniżających jakość życia pacjentów. Przewlekłe objawy choroby mogą towarzyszyć pacjentowi przez wiele lat, a manifestacja w postaci incydentu zatorowego niemal zawsze jest nagła. Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa i związane z nią incydenty zakrzepowe u połowy nieleczonych chorych prowadzą do zgonu. Warto podkreślić, że choroba w znacznym stopniu dotyczy osób młodych (mediana wieku zachorowania to około 30 rok życia).² W EU zarejestrowane są dwa preparaty, które hamują układ dopełniacza C5. Są to: ekulizumab (data rejestracji 2007 r.) oraz rawulizumab (data rejestracji 2020 r.) Od 2018 r. w Polsce dostępne jest leczenie ekulizumabem w ramach programu lekowego. Lek ten jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże składową C5 dopełniacza i hamuje jego szkodliwe oddziaływanie na erytrocyty.³ Dalszy postęp terapii PNH dokonał się dzięki wprowadzeniu na rynek preparatu rawulizumab charakteryzującego się tym samym mechanizmem działania co ekulizumab przy mniejszej częstotliwości iniekcji dożylnych leku.⁴ Mimo zastosowania tego leczenia, 49% pacjentów leczonych inhibitorem C5 ma znacznie obniżony poziom hemoglobiny utrzymujący się w przedziale 8-11 g/dl a 15 % wymaga leczenia przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych.⁴ Oznacza to, że znaczna część pacjentów z PNH jest leczona suboptymalnie lub całkowicie nieskutecznie. Niezadawalające rezultaty leczenia związane są z tym, że obecnie refundowane terapie blokują jedynie układ C5 dopełniacza odpowiadający za tworzenie białek skierowanych przeciwko błonie komórkowej erytrocytu (tzw. kompleks MAC). Zatem leki te są w stanie powstrzymać tak zwaną

¹ Puls Medycyny: <https://pulsmedycyny.pl/chorzy-na-nocna-napadowa-hemoglobinurie-maja-szczescie-sa-dla-nich-leki-1110672>

² Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:104-10.

³ Hillmen P. et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. British Journal of Haematology, 2013, 162, 62–73

⁴ Luzatto I. et al. Management of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: a personal view. British Journal of Haematology, 153, 709–720

hemolizę wewnątrz naczyniową.⁵ U pacjentów, u których leczenie PNH nie przynosi rezultatów, postuluje się blokowanie układu C3 dopełniacza odpowiedzialnego za opłaszczanie erytrocytów białkami tego układu (tzw. opsonizacja). Zatem takie leczenie prowadzi do zahamowania hemolizy wewnątrz naczyniowej, ale i nie mniej istotnej hemolizy zewnątrz naczyniowej.⁶

Dlatego przełomem w leczeniu PNH jest zarejestrowany w grudniu 2021 r. pegcetacoplan w terapii nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH).⁷ Lek jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Lek ten charakteryzuje się innowacyjnym mechanizmem działania na składową C3 dopełniacza, wywierając silne działanie hamujące na kaskadę C3 dopełniacza. Hamuje zarówno hemolizę wewnątrz-, jak i zewnątrz naczyniową. Lek ten może być stosowany u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią, u których utrzymuje się niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.⁸ W badaniach porównawczych ekulizumabu z pegcetacoplanem pacjenci otrzymujący nową terapię (inhibitor C3 - pegcetacoplan) osiągnęli poziom hemoglobiny o 53% wyższy niż chorzy leczeni ekulizumabem.⁶ Oceniana za pomocą skali FACIT, 11 punktowa różnica na korzyść pacjentów leczonych pegcetacoplanem powoduje, że lek ten skutecznie zmniejsza odczucie zmęczenia związanego z niedokrwistością, poprawiając komfort życia chorych oraz ich normalne funkcjonowanie w życiu prywatnym i zawodowym.^{6,9} Korzystny efekt terapeutyczny dotyczył także wyeliminowania koniecznych wcześniej transfuzji u 85% pacjentów leczonych pegcetacoplanem w porównaniu do 15% pacjentów leczonych ekulizumabem.⁶ Nie do przecenienia jest możliwość podania pegcetacoplanu podskórnie w warunkach domowych przez samego pacjenta lub jego opiekuna. Daje to dodatkową swobodę prowadzenia terapii oraz uwalnia pacjenta od regularnych wizyt w szpitalu lub przychodni celem dożylnego podania leku.

W związku z brakiem skutecznej opcji terapeutycznej dla pacjentów z PNH, u których leczenie ekulizumabem jest suboptymalne lub nieskuteczne, kluczowa jest pilna odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej wąskiej grupie chorych poprzez refundację pegcetacoplanu w Polsce.

Ekulizumab i rawulizumab w terapii nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) oraz atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS)

Nocna napadowa hemoglobinuria to przewlekła, postępująca, wyniszczająca i zagrażająca życiu bardzo rzadka choroba charakteryzująca się wewnątrz naczyniową hemolizą spowodowaną ciągłym stanem aktywacji układu dopełniacza. 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. 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. Ponadto osoby z PNH

⁵ Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol.* 2022;109(3):205-214. doi:10.1111/ejh.13783214 KULASEKARARAJ ET AL.

⁶ Hillmen P. et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria *N Engl J Med* 2021;384:1028-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029073

⁷ <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1595.htm>

⁸ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211213153802/anx_153802_pl.pdf

⁹ Peffault de Latour R. et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* 2022; 9: e648–59

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. 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. 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. 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, obejmujące 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. Historycznie, ponad 20% dzieci oraz 30% dorosłych doświadczało schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu w ciągu roku od postawienia diagnozy.

W leczeniu PNH i aHUS zarejestrowane są dwa inhibitory C5 układu dopełniacza – ekulizumab i rawulizumab. 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. Aktualnie w Polsce w leczeniu PNH i aHUS refundowana jest jedynie terapia ekulizumabem, który podawany jest pacjentom co 2 tygodnie w warunkach szpitalnych we wlewie dożylnym. Aktualnie życie pacjentów z PNH i aHUS podporządkowane jest chorobie. To młodzi ludzie, którzy są więźniami swojego leczenia. Życie ich samych oraz rodzin podporządkowane jest co dwutygodniowym wizytom w szpitalu i wlewowi. Co dwutygodniowe wlewy ograniczają w znacznej mierze aktywność zawodową zarówno pacjentów jak i ich bliskich, wpływają negatywnie na funkcjonowanie społeczne, życie rodzinne i psychikę chorych oraz ich rodzin, których życie również podporządkowane jest rygorowi terapii bliskiego. Każdy dojazd do szpitala na podanie leku, niejednokrotnie z odległych zakątków Polski to obciążenie dla całej rodziny (często po podaniu terapii pacjenci nie są w stanie sami wrócić do oddalonych o setki kilometrów domów) i koszty zarówno ekonomiczne, jak i społeczne. Stale rosnące koszty dojazdów powodują, że wielu pacjentów nie stać na dojazdy i rezygnują z terapii, narażając swoje życie; to również koszty zwolnień w pracy zarówno pacjenta, jak i osoby towarzyszącej, brakiem możliwości wykonywania zawodów, które wymagałyby dyspozycyjności chorych – częste nieobecności w pracy są przyczyną braku zrozumienia ze strony pracodawców i w efekcie utraty stanowiska pracy; zorganizowania opieki nad pozostawionymi w domu małymi dziećmi. Każda wizyta związana z podaniem zwiększa również ryzyko infekcji wirusowej i bakteryjnej, która w przypadku pacjentów z PNH i aHUS często kończy się potrzebą leczenia powikłań, toczeniami krwi i hospitalizacjami. Wielu pacjentów z uwagi na znaczne obciążenie związane z chorobą i leczeniem nie decyduje się na założenie czy powiększenie rodziny. Co dwutygodniowe wlewy obciążają również fizycznie. U pacjentów dochodzi do częstych zapaleń ściany żyłnej i tkanek około żylnych w wyniku co dwutygodniowych wlewów. Personel medyczny nie jest w stanie wkuć się, by podać lek. Część pacjentów w celu ułatwienia dokonywania wlewów ma zakładane porty naczyniowe. Warunkiem zachowania właściwości sprężystych membrany portu jest używanie

do jej nakłuwania wyłącznie specjalnie do tego celu przeznaczonych igieł (igły Hubera lub tzw. igły o szlifie łyżkowym, rozmiar 22-18G), które nie przecinają silikonowych włókien membrany, a jedynie je rozwarstwiają. Niestety nie we wszystkich placówkach takie igły są dostępne, więc pacjenci są zmuszeni to zabezpieczania igieł na własną rękę. Port naczyniowy to rozwiązanie tymczasowe – może być używany przez wiele miesięcy, ale nie lat. W przypadku pacjentów z PNH czy u większości pacjentów z aHUS leczenie ma charakter przewlekły, jest stosowane do końca życia pacjenta. Obecność portu to również ryzyko zakażenia i sepsy – wielu pacjentów żyje w ogromnym stresie obawiając się zakażenia. U dzieci z aHUS, każde podanie dożylnego leku i wizyta w szpitalu to ogromny stres szczególnie wśród najmłodszych pacjentów, który przekłada się na ich dobrostan psychiczny i zaległości w szkole.

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. Schemat podawania rawulizumabu 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. 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.

Mniej obciążające dla pacjenta terapie są standardem zarówno na świecie, jak i w sąsiadujących z Polską krajach Unii Europejskiej, między innymi: Niemczech, Hiszpanii, Luksemburgu, Francji (tylko PNH), Włoszech (tylko PNH), Austrii, Cyprze, Danii, Finlandii, Szwecji, ale również w krajach ze zbliżonym PKB do naszego takich jak: Węgry, Chorwacja, Grecja, Słowacja (tylko aHUS), Czechy. W Polsce również mamy przykłady chorób rzadkich, w których pacjenci mają dostęp do szerokiego wachlarza terapeutycznego, w tym leków, które są mniej obciążające dla pacjenta, przez co wpływają na podniesienie jakości ich życia (m.in. w chorobach rzadkich, takich jak choroba Gauchera, choroba Fabry'ego). Pacjenci powinni mieć dostęp do szerokiego wachlarza terapii, a decyzja o tym, którą terapię zastosować tak, by była dobrana jak najlepiej do indywidualnych potrzeb danego pacjenta, powinna należeć do lekarza.

Rawulizumab jest wyczekiwaną opcją terapeutyczną zarówno przez pacjentów (aż 93% pacjentów wskazuje tę opcję terapeutyczną jako preferowaną, nie tylko ze względu na korzystniejszy schemat dawkowania, lecz także lepszą kontrolę objawów choroby, skuteczność leku w okresach pomiędzy infuzjami oraz poprawę jakości życia i możliwość planowania aktywności), 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 w postaci zmniejszenia kosztów związanych z podaniem leku i obciążeniem personelu medycznego. Refundacja rawulizumabu dla pacjentów z PNH o AHUS nie jest kwestią wygody, lecz potrzebą prowadzenia przez pacjentów i ich rodzin normalnego życia, takiego jakie wiodą inni chorzy z chorobami rzadkimi, gdzie dostęp do mniej obciążających dla pacjenta terapii jest standardem. Zmniejszenie częstości podań leku

zredukuje obciążenie chorobą pacjentów, wpłynie na poprawę jakości ich życia oraz umożliwi im powrót do normalnej aktywności, zarówno pacjentów, jak i ich opiekunów. Zwiększenie aktywności zawodowej chorych oraz opiekunów przyniesie długoterminowe korzyści systemowe w związku ze zwiększoną produktywnością, ale też pozwoli pacjentom bezpieczniej patrzeć w przyszłość. 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. Ograniczenie częstych wizyt w ośrodkach realizujących program oznacza zarówno dla pacjentów, jak i ich opiekunów możliwość powrotu do normalnej aktywności zawodowej, szkolnej i społecznej.

Awatrombopag w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP)

Terminem pierwotna małopłytkowość immunologiczna określa się stan, w którym dochodzi do obniżenia liczby płytek we krwi obwodowej poniżej $100 \times 10^9/l$, który cechuje izolowane obniżenie liczby płytek krwi przy jednoczesnym braku innych czynników mogących być tego przyczyną.¹⁰ ITP jest jedną z częstszych skaz płytkowych. W Polsce na podstawie badania PLATE zapadalność na ITP wynosi 3,5 na 100 tys. mieszkańców.¹¹ Jest to zdecydowanie mniej przypadków niż np. w USA, gdzie ostatnio raportowany odsetek wynosi co najmniej 8 dzieci na 100 tys. mieszkańców.¹²

Mimo, że małopłytkowość należy do jednej z najlepiej opisanych skaz krwotocznych, wciąż nie udało się w pełni wyjaśnić pełnego patomechanizmu ITP. Obecnie przyjmuje się wielokierunkowy mechanizm inicjacji choroby, w tym również możliwe tło genetyczne.¹³ W przebiegu małopłytkowości immunologicznej dochodzi do zwiększonego niszczenia płytek, które są opłaszczane przez autoprzeciwciała. Płytki są następnie niszczone przez komórki żerne układu siateczkowo-śródbłonkowego śledziony i / lub wątroby. Głównym przeciwciałem przeciw płytkowym jest immunoglobulina klasy IgG, która skierowana jest przeciw glikoproteinom błony komórkowej GPIIb./IIIa i GPIb /IX oraz GPV.¹⁴ Mechanizm ten znacznie skraca czas życia płytek do około 2 dni, a także hamuje trombopoezę w szpiku kostnym. W wyniku tego dochodzi do zmniejszenia produkcji płytek z powodu uszkodzenia megakariocytów przez przeciwciała przeciw płytkowe. Występuje również względny niedobór trombopoetyny.¹⁵

Początek ITP jest zwykle ostry. U chorych obserwuje się pojawienie wybroczyn i wylewów podskórnych. Mogą również wystąpić krwawienia z nosa, dziąseł, dróg rodnych i układu moczowego. Ryzyko tego rodzaju krwawień wzrasta znacznie przy liczbie płytek $< 10 \times 10^9/l$ (tzw. minimum hemostatyczne). Duża grupa pacjentów bardzo dobrze odpowiada na pierwszą linię leczenia w postaci

¹⁰ Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-2393. doi:10.1182/blood-2008-07-162503

¹¹ Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K. Występowanie i leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej (IPM) w Polsce na podstawie danych ankietowych PLATE. *Acta Haematol Pol* 2009. 2009;40, supl. streszcz. 35.

¹² Shaw J, Kilpatrick K, Eisen M, Tarantino M. The incidence and clinical burden of immune thrombocytopenia in pediatric patients in the United States. *Platelets*. Published online July 4, 2019:1-8. doi:10.1080/09537104.2019.1635687

¹³ Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol*. 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.00880

¹⁴ Stuart H. Orkin, David G. Nathan, David Ginsburg, A. Thomas Look, David E. Fisher, Samuel Lux. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2-Volume Set - 9781455754144 | Elsevier Health Student and Practitioner Medical Books, ebooks and journals. Published December 2014. Accessed October 29, 2019

¹⁵ Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med*. 1998;339(11):746-754. doi:10.1056/NEJM199809103391107

glikokortykoidów lub immunoglobulin dożylnych. Niestety u części pacjentów odpowiedź na te leki nie utrzymuje się w sposób trwały. Pacjenci tacy regularnie, nawet 1-2 razy w miesiącu, wymagają hospitalizacji z powodu niskiej liczby płytek. Bardzo często w tej grupie chorych sytuacje stresowe, infekcje, nagłe zmiany pogody, powodują potrzebę hospitalizacji lub regularnych wizyt w poradni hematologicznej z powodu gwałtownie obniżonej liczby płytek. Choroba ta często wiąże się z uporczywym zmęczeniem obniżającym jakość życia chorych. W takiej grupie chorych, aktualnie obowiązujące wytyczne leczenia ITP zalecają zastosowanie najskuteczniejszych obecnie znanych leków stosowanych w terapii ITP - agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA).¹⁶ W Polsce, jako jednym z niewielu krajów Unii Europejskiej jest ograniczony dostęp do tej klasy leków. Obecnie pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ITP) można leczyć w programie lekowym B.97. LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH NA PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚĆ IMMUNOLOGICZNĄ (ICD-10: D69.3) dwoma agonistami receptora trombopoetyny (TPO-RA). Aby dostać któryś z refundowanych agonistów receptora trombopoetyny (eltrombopag lub romiplostim) pacjent musi poddać się najpierw zabiegowi splenektomii lub mieć potwierdzone przeciwwskazania do tego zabiegu z opinią lekarza prowadzącego, anesteziologa oraz chirurga. Jest to rozwiązanie niespotykane nigdzie indziej na świecie. Klinicyści widzą jednak niezaspokojoną potrzebę medyczną w przypadku, gdy przy braku lub utracie odpowiedzi na jeden z TPO-RA zmiana na drugi lek z tej grupy może się okazać skuteczna w 50-80% przypadków, a w przypadku działań niepożądanych nawet w 100%.

Awatrombopag został zarejestrowany w Unii Europejskiej w czerwcu 2019 r.¹⁷ Lek jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi oraz jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. primary chronic immune thrombocytopenia, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny).¹⁸ Awatrombopag w odróżnieniu od eltrombopagu nie wchodzi w interakcję z pokarmami. Jest to bardzo istotne dla pacjentów, ponieważ eltrombopag należy przyjmować doustnie przynajmniej 2 godziny przed lub 4 godziny po spożyciu takich produktów jak środki zobojętniające, produkty nabiałowe lub suplementy mineralne zawierające wielowartościowe kationy, by uniknąć znacznego zmniejszenia wchłaniania eltrombopagu wywołanego chelatowaniem. Utrzymywanie takiego reżimu jest bardzo uciążliwe dla pacjentów. Ponadto awatrombopag charakteryzuje się brakiem działania hepatotoksycznego, które ogranicza możliwości stosowania eltrombopagu. Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha). W badaniach na zdrowych ochotnikach wykazano, że awatrombopag stymuluje 3-4 krotnie silniej produkcję płytek niż eltrombopag.¹⁹ Skuteczność leku awatrombopag została potwierdzona w polskiej praktyce klinicznej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) po wcześniejszym braku odpowiedzi na terapię wszystkimi innymi liniami leczenia refundowanymi w Polsce w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej:

¹⁶ Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812

¹⁷ <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1373.htm>

¹⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_pl.pdf

¹⁹ Al.-Samkari H, Kuter D. Relative potency of the thrombopoietin receptor agonists eltrombopag, awatrombopag and romiplostim in a patient with chronic immune thrombocytopenia *Br J Haematol.* 2018;183,168

glikokortykoidami, immunoglobulinami oraz oboma agonistami trombopoetyny (eltrombopag i romiplostim).

Awatrombopag został zrefundowany od 1 stycznia 2023 r. w programie lekowym B.97. Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3). Lekarze prowadzący terapie w przewlekłej fazie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oczekują na rzeczywiste możliwości zastosowania jakiegokolwiek opcji terapeutycznej dla nieodpowiadających na dostępne metody leczenia pacjentów. Leki z grupy TPO-RA pomimo podobnego ogólnego mechanizmu działania, wykazują istotne różnice kliniczne, które mają wpływ na efekty terapeutyczne u pacjentów. Z tego powodu dostępność wszystkich TPO-RA oraz możliwość zmiany z jednego agonisty na drugi jest kluczowa w optymalizacji leczenia pacjentów z ITP w Polsce. Klinicyści i pacjenci liczą na refundację we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, czyli stosowania w leczeniu ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi oraz w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. primary chronic immune thrombocytopenia, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny bez ograniczania związanego z przeciwwskazaniem do splenektomii).

Selumetynib w leczeniu nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1

Neurofibromatoza typu 1 to nieuleczalna, genetyczna choroba rzadka, której objawy pojawiają się we wczesnym dzieciństwie, a jedną z najcięższych manifestacji jest nerwiakowłókniak spłotowaty, który wiąże się ze znacznym obciążeniem chorobowym dla pacjentów. Nerwiakowłókniaki spłotowate to niezłośliwe guzy osłonek nerwów obwodowych, występujące u ok. 30% pacjentów z NF 1, które mogą występować w dowolnym miejscu ciała, powodując znaczne dolegliwości, często ze względu na ich rozmiar i inwazyjność. Naturalny przebieg choroby charakteryzuje się niekontrolowanym i postępującym wzrostem guzów, który najszybciej postępuje w przypadku najmłodszych dzieci. Pacjenci z NF1 PN doświadczają szeregu objawów i dolegliwości, które niezwykle rzadko ustępują samoistnie, a w większości przypadków towarzyszą pacjentowi przez całe życie. Choroba prowadzi do szeregu zróżnicowanych objawów w zależności od lokalizacji guza, m.in. ograniczenia możliwości poruszania się, zniekształcenia ciała i oszpecenie, upośledzenia wzroku lub słuchu, niedrożności dróg oddechowych, dysfunkcji jelit lub pęcherza moczowego oraz wielu innych.

Objawy związane z NF1 PN obejmują: ograniczenie możliwości poruszania się i dysfunkcje motoryczne wynikające z zaburzeń układu kostno-stawowego i osłabienia mięśni; zagrażające życiu powikłania spowodowane uciskiem ważnych struktur (np. ucisk rdzenia kręgowego, niedrożność dróg oddechowych); zniekształcenia ciała i oszpecenie; utrzymujący się ból wpływający w znacznym stopniu na codzienną aktywność pacjentów; utrata lub upośledzenie funkcji jelit lub pęcherza moczowego oraz upośledzenie wzroku i słuchu.

NF1 wiąże się ze skróceniem średniej długości życia nawet o 15 lat, głównie z powodu zwiększonego ryzyka występowania nowotworów złośliwych m.in. MPNST (złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych), glejaków, nowotworów podścieliskowych układu pokarmowego, czy raka piersi. Około 50% przypadków NF1 jest dziedzicznych, podczas gdy pozostałe 50% powstaje w wyniku spontanicznych mutacji. NF1 PN to choroba rzadka, a jej częstość występowania szacowana jest na 18-34/100 000 osób, przy czym w Polsce liczba pacjentów pediatrycznych z NF1 PN to ok. 240 osób.

NF1 PN wpływa na każdy aspekt życia chorego oraz jego opiekunów, w tym edukację, aktywność społeczną, zawodową, założenie rodziny i długoterminowe cele życiowe. Pacjenci z NF1 PN doświadczają trudności społeczno-emocjonalnych, takich jak lęk, depresja czy wycofanie społeczne. Małe dzieci, których dotyka ta choroba cierpią nie tylko z powodu ogromnego bólu fizycznego (guzy występują nie tylko na zewnątrz, lecz także wewnątrz organizmu, uciskają tkanki, występują w miejscach, gdzie zagrażają życiu chorego), cierpią również z powodu ostracyzmu społecznego. Pacjenci doświadczają zaburzeń rozwoju funkcji psychospołecznych, obniżenia jakości życia w związku z towarzyszącymi objawami, trudności społeczno-emocjonalnych, takich jak lęk, depresja i wycofanie społeczne. Zarówno w przypadku pacjentów, jak i ich opiekunów NF1 PN wiąże się ze znacznym obciążeniem, zmniejszeniem wydajności oraz nieobecnościami w pracy i w szkole. Pacjenci z NF1 PN, a szczególnie dzieci, wymagają stałej opieki i wsparcia a także kompleksowego i koordynowanego podejścia do zapewnienia opieki medycznej.

Aktualnie dostępne leczenie pacjentów z NF1 PN jest bardzo ograniczone. Interwencja chirurgiczna w wielu przypadkach jest niemożliwa ze względu na wielkość i lokalizację guza (zabieg może prowadzić do okaleczenia lub jest niemożliwy do wykonania ze względu na ciężkie powikłania), ryzyko powikłań neurologicznych i miejscowych, a także duże ryzyko wznowy. W przypadku pacjentów z objawowym i nieoperacyjnym PN aktualnie w Polsce brak jest refundowanego leczenia przyczynowego, a dostępna w Polsce terapia obejmuje jedynie najlepsze leczenie wspomagające, w tym leczenie bólu. Selumety nib to pierwszy, innowacyjny i jedyny lek zarejestrowany w leczeniu nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1, który przynosi realną zmianę standardu terapeutycznego dla pacjentów, w przypadku których do tej pory nie było dostępne żadne aktywne leczenie. Jest to terapia oczekiwana zarówno przez środowisko pacjentów, jak i ekspertów zajmujących się pacjentami z neurofibromatozą w Polsce. Selumety nib został uznany przez Ministerstwo Zdrowia za technologię wysoce innowacyjną i przełomową i znalazł się na liście leków o wysokim poziomie innowacyjności z 30 maja 2022 r. Terapia selumety nibem prowadzi do zatrzymania postępu choroby, klinicznie istotnego zmniejszenia objętości guza, zmniejszenia odczuwanego bólu w związku z chorobą, przy równoczesnej poprawie m.in. funkcji motorycznych w zakresie mięśni i ruchomości stawów, co przekłada się na ogólną poprawę jakości życia pacjentów. U 90% pacjentów leczonych selumety nibem stwierdzono zmniejszenie objętości guza, a u 68% pacjentów zmniejszenie objętości guza o co najmniej 20%, co stanowiło obiektywną odpowiedź na leczenie. W przypadku pacjentów nieleczonych selumety nibem u żadnego chorego nie stwierdzono obiektywnej odpowiedzi na leczenie. U chorych leczonych selumety nibem mediana redukcji objętości guza wynosiła 22,6%, a w przypadku chorych nieleczonych odnotowano wzrost mediany objętości guza o 76,5%. 3-letnie przeżycie bez progresji choroby u pacjentów leczonych selumety nibem wynosiło 84%, a u pacjentów nieleczonych jedynie 15%. U prawie 80% pacjentów leczonych selumety nibem stwierdzono redukcję odczuwanego bólu. Terapia selumety nibem wpływa na zmniejszenie objętości guza, zahamowanie progresji choroby, zmniejszenia odczuwanego bólu w związku z chorobą, przy równoczesnej poprawie funkcji motorycznych i oddechowych. Terapia selumety nibem ma korzystny wpływ na dolegliwości związane z chorobą, prowadzi do istotnej poprawy jakości życia, a także subiektywnej poprawy wyglądu chorego. Efekt terapeutyczny osiągnąć dzięki leczeniu selumety nibem umożliwia zarówno pacjentom, jak i ich rodzinom zwiększenie aktywności fizycznej, społecznej oraz zawodowej, a także daje możliwość aktywnego życia pacjentów w wieku dorosłym. Refundacja tej terapii pozwoli na zapewnienie dostępu do pierwszej skutecznej terapii w leczeniu NF1 PN, jednocześnie przynosząc pacjentom i ich rodzicom nadzieję na zatrzymanie postępu choroby oraz szansę na poprawę jakości życia.

Od lipca 2020 r. wprowadzony został pilotażowy program koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami, którego celem jest poprawa efektywności diagnostyki i opieki nad chorymi z neurofibromatozami, a także wczesne wykrywanie problemów zdrowotnych charakterystycznych dla tej grupy chorych. Program pilotażowy obejmuje kompleksowe porady obejmujące ocenę stanu zdrowia, wykonanie badań kontrolnych, konsultacje specjalistyczne, podjęcie decyzji diagnostycznych, określenie schematu dalszej opieki. Program realizowany jest w 4 ośrodkach przez okres 3 lat. Po 3 latach (na koniec 2023 roku) nastąpi ewaluacja programu pilotażowego na podstawie danych zebranych przez NFZ. Jest potrzeba kontynuacji programu i rozszerzenia go o kolejne ośrodki w celu kontynuacji i zapewnienia kompleksowej opieki pacjentom z neurofibromatozami.

Selperkatynib w terapii raka rdzeniastego tarczycy

Rak tarczycy jest jednym z najczęstszych nowotworów endokrynnych, natomiast w postaci raka rdzeniastego diagnozowany jest jedynie w około 4% przypadków, będąc tym samym rzadką chorobą onkologiczną. W około 65% przypadków raka rdzeniastego tarczycy występuje mutacja w genie RET. Zachorowalność na raka tarczycy w Polsce według danych GLOBOCAN wynosi 0.01%, z czego ok. 4% przypadków zachorowań stanowi rak rdzeniasty, w ok. 70% przypadków diagnozowany w zaawansowanym stadium, a mutacja RET występuje u około 65% takich przypadków.

Szacowana wielkość populacji: zachorowalność na raka tarczycy 0.01% [GLOBOCAN] przekłada się na 4 053 przypadki raka tarczycy rocznie w Polsce (populacja Polski: 38 356 121, GUS). Częstość występowania raka rdzeniastego 3.5%, co daje 142 przypadki diagnozowanego raka rdzeniastego rocznie. Stadium zaawansowane raka ~70% to 99 przypadków zaawansowanego raka rdzeniastego rocznie. Pacjenci otrzymujący leczenie w pierwszej linii ~40%, a to daje 40. pacjentów kwalifikujących się do leczenia 1L. Występowanie mutacji RET ~65% przekłada się na 26. pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET kwalifikujących się do leczenia 1L. Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w 2L ~50% to ok. 22. pacjentów kwalifikujących się do leczenia 2L. Występowanie mutacji RET ~65% dotyczy 14. pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET kwalifikujących się do leczenia 2L. Na powyższe założenia należy nałożyć również dostęp ośrodków zajmujących się leczeniem raka tarczycy do diagnostyki w kierunku mutacji RET, co oznacza, że w realnej praktyce klinicznej pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET kwalifikujących się do leczenia celowanego może być około 26. w ramach 1L oraz około 14. w 2L. Tym samym pacjenci z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET, to bardzo niewielka i precyzyjnie określona populacja chorych.

Rozwój innowacyjnych terapii onkologicznych zmierza w kierunku medycyny personalizowanej/precyzyjnej, w której leczenie dostosowuje się do profilu genetycznego, co umożliwia zastosowanie terapii celowanych, maksymalizując tym samym korzyść kliniczną dla pacjenta przy jednoczesnym minimalizowaniu występowania działań niepożądanych. W przypadku nowotworów obejmujących zmiany w genie RET skuteczność wykazał selperkatynib – inhibitor RET. Mutacje w genie RET prowadzą do wytwarzania przez organizm nieprawidłowych białek i w następstwie do niekontrolowanego wzrostu komórek raka. Selperkatynib (inhibitor RET) blokując aktywność tych nieprawidłowych białek pomaga tym samym ograniczyć wzrost i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych. Selperkatynib w kontekście raka rdzeniastego tarczycy został dopuszczony do stosowania w 2021 r. w 2. linii systemowego leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego z mutacją RET, po niepowodzeniu kabozantynibu i/lub wandetanibu. W 2022 r. rozszerzono wskazanie o 1. linię leczenia systemowego zaawansowanego raka rdzeniastego z mutacją RET. Tym samym, selperkatynib

zarejestrowany jest do stosowania u dorosłych oraz młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET bez względu na linię leczenia - zarówno w 1. jak i 2. linii leczenia (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wandetanibem i/lub kabozantynibem). Selperkatynib to jedyny selektywny inhibitor RET zarejestrowany do stosowania w raku rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET. W maju 2022 r. selperkatynib w 2. linii leczenia raka rdzeniastego tarczycy z mutacją w genie RET został uznany przez Ministerstwo Zdrowia za Technologię Lekową o Wysokiej Innowacyjności (TLI). Na moment oceny leku selperkatynib w ramach procedury dla technologii lekowych o wysokiej innowacyjności selperkatynib zarejestrowany był jedynie do stosowania w 2L leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy i w tym wskazaniu uzyskał status TLI. Należy podkreślić, że aktualnie lek selperkatynib posiada rejestrację do stosowania w zaawansowanym raku rdzeniastym tarczycy bez względu na linię leczenia, a w przypadku terapii celowanych molekularnie nie ma uzasadnienia klinicznego do odraczania ich stosowania w późniejszych liniach leczenia, jeśli u pacjenta z nowotworem wykryto dany rodzaj mutacji.²⁰

Oprócz selperkatynibu, aktualnie zarejestrowane do leczenia raka rdzeniastego w UE są 2 inne terapie: wandetanib oraz nier refundowany w Polsce kabozantynib. Należą one do grupy inhibitorów wielokinazowych (MKI – ang. multikinase inhibitors). Poprzez blokowanie aktywności szerokiego spektrum kinaz i niepełną inhibicję RET ich stosowanie wiąże się z określoną toksycznością. Zastosowanie leczenia selektywnego na dany typ mutacji umożliwia maksymalizację korzyści klinicznej przy jednoczesnym ograniczeniu potencjalnych działań niepożądanych w porównaniu do leków o szerszym spektrum działania. Według obecnej praktyki klinicznej leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy w Polsce w ramach 1. linii leczenia w ramach programu lekowego B.108 dostępny jest wandetanib (zarejestrowany do stosowania bez względu na status mutacji w genie RET). W ramach 2. linii leczenia aktualnie nie ma dostępu do żadnej innowacyjnej terapii. Chemioterapia co do zasady nie wykazuje trwałej skuteczności u pacjentów z rakiem rdzeniastym i zgodnie z wytycznymi można ją rozważyć paliatywnie w przypadku niedostępności lub nieskuteczności terapii celowanych. Tym samym, dla chorych na zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy istnieje aktualnie niezaspokojona potrzeba dostępu do innowacyjnego, celowanego leczenia o korzystnym profilu bezpieczeństwa: pacjenci z rakiem rdzeniastym z mutacją w genie RET w ramach 1L leczenia aktualnie leczeni są wandetanibem, inhibitorem wielokinazowym, którego mechanizm działania jest szerszy niż selektywna inhibicja RET, a u pacjentów po niepowodzeniu 1L leczenia brak jest dostępu do jakiegokolwiek innowacyjnej opcji terapeutycznej. Wyniki badania Libretto-001 wskazują, że w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy i mutacją w genie RET stosujących selperkatynib w 2. linii leczenia uzyskano odpowiedź na leczenie 69% [95% CI: 55; 81] oraz odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 12 miesiącach 82% [95% CI: 69; 90]. W 1. linii leczenia uzyskano: odpowiedź na leczenie 73% [95% CI: 62; 82] oraz odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 12 miesiącach: 92% [95% CI: 82; 97].²¹

Profil bezpieczeństwa selperkatynibu był akceptowalny, o czym świadczy bardzo niski odsetek dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych (2%). Do najczęstszych działań niepożądanych należały suchość w ustach oraz nadciśnienie tętnicze. Tym samym, stosowanie

²⁰ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologie-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022>

²¹ Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2005651>

selperkatynibu wiązało się z wysokim i utrzymującym się odsetkiem odpowiedzi na leczenie przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Podsumowując:

1. Mutacje w genie RET, występujące w przypadku raka rdzeniastego tarczycy w ok. 65% przypadków, prowadzą do wytwarzania przez organizm nieprawidłowych białek i w następstwie do niekontrolowanego wzrostu komórek raka. Selperkatynib jest selektywnym inhibitorem RET, który blokując aktywność nieprawidłowych białek pomaga ograniczyć wzrost i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych.
2. Zastosowanie leczenia selektywnego na dany typ mutacji umożliwia maksymalizację korzyści klinicznej przy jednoczesnym ograniczeniu potencjalnych działań niepożądanych w porównaniu do leków o szerszym spektrum działania. Aktualnie w 1L leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy w Polsce dostępny jest wandeetanib – inhibitor wielokinazowy – (inhibitor receptora VEGFR-2, kinazy tyrozynowych RET, kinazy tyrozynowej receptora 3. czynnika wzrostu śródbłónka). Selperkatynib to jedyny selektywny inhibitor RET zarejestrowany do stosowania w zaawansowanym raku rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET. W 1L leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego z mutacją RET nie ma aktualnie dostępu do żadnego leczenia o mechanizmie działającym selektywnie na mutacje RET.
3. Po niepowodzeniu 1L leczenia, selperkatynib jest jedyną zarejestrowaną w UE innowacyjną terapią dla pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym z mutacją w genie RET. Chemioterapia co do zasady nie wykazuje trwałej skuteczności u pacjentów z rakiem rdzeniastym i zgodnie z wytycznymi można ją rozważyć paliatywnie w przypadku niedostępności lub nieskuteczności terapii celowanych.
4. Wartość terapii selperkatynibem została rozpoznana przez Ministerstwo Zdrowia poprzez umieszczenie go na liście Technologii Lekowych o wysokim poziomie Innowacyjności (TLI) w 2L leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy z mutacją w genie RET. Należy podkreślić, że aktualnie lek selperkatynib posiada rejestrację do stosowania w zaawansowanym raku rdzeniastym tarczycy bez względu na linię leczenia, a w przypadku terapii celowanych, u chorych z danym rodzajem mutacji, nie ma uzasadnienia klinicznego do odrzucania ich stosowania w czasie w późniejszych liniach leczenia.
5. Wysoką skuteczność selperkatynibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET potwierdza uzyskany w badaniu wysoki i utrzymujący się odsetek odpowiedzi na leczenie przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa: 1Linia: odpowiedź na leczenie 73%, a 2Linia: odpowiedź na leczenie 69%.
6. Ze względu na niezwykle rzadki charakter występowania zaawansowanego raka tarczycy z mutacją w genie RET, jest to niewielka i precyzyjnie określona populacja. W realnej praktyce klinicznej pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET kwalifikujących się do leczenia celowanego może być około 26. w ramach 1Linii oraz około 14. w 2Linii.

Sebelipaza alfa jako enzymatyczna terapia zastępcza dla pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśniej lipazy (LAL-D)

Choroby spichrzeniowe to grupa kilkudziesięciu metabolicznych chorób rzadkich uwarunkowanych genetycznie, u podłoża których leży defekt enzymatyczny prowadzący do gromadzenia się różnych substancji w lizosomach, co prowadzi do uszkodzenia komórek i tkanek. Stopień upośledzenia funkcji enzymu decyduje o nasileniu objawów chorobowych, a jego typ – o rodzaju tych objawów. Do chorób

spichrzeniowych należy między innymi niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D). LAL-D jest rzadką, progresywną, zagrażającą życiu chorobą wieloukładową, wywołaną defektem genetycznym powodującym znaczne zmniejszenie lub całkowity brak aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy. Niedobór LAL, jak większość chorób metabolicznych, jest chorobą monogenową, dziedziczy się ją autosomalnie recesywnie. W zależności od stopnia deficytu LAL wyróżnia się 2 postaci choroby: postać wczesną (dawniej zwaną chorobą Wolmana), występującą w okresie niemowlęcym, charakteryzującą się brakiem lub śladową aktywnością LAL, oraz postać późną (choroba spichrzania estrów cholesterolu, CESD), zwykle występującą u starszych dzieci, lecz również u dzieci młodszych i dorosłych, charakteryzującą się obniżoną w różnym stopniu aktywnością LAL. Częstość występowania LAL-D szacuje się na od 1/40 tys. do 1/500 tys. osób (w zależności od postaci choroby i regionu). Eksperci szacują, iż w Polsce mamy obecnie ok. 25 chorych z LAL-D. Podkreśla się jednak niską wykrywalność LAL-D. Ze względu na duże zróżnicowanie w objawach klinicznych, rzadkość choroby i ograniczoną świadomość choroby, u wielu chorych LAL-D pozostaje nierozpoznana lub błędnie diagnozowana. Diagnostyka polega na badaniu aktywności enzymu LAL w suchej kropki krwi, w celu potwierdzenia rozpoznania wykonują się także badanie molekularnie w kierunku mutacji w genie LIPA.

Objawy kliniczne wczesnej i szybko postępującej postaci choroby pojawiają się w pierwszych tygodniach życia. Są to uporczywe wymioty, hepatosplenomegalia, prowadząca do ograniczenia możliwości oddychania z powodu mechanicznego ucisku klatki piersiowej, wzdęcia jelit, niedokrwistość, zwapniałe i powiększone nadnercza. Przebieg kliniczny choroby jest dramatyczny, prowadząc do zgonu dziecka w ciągu pierwszych 12 miesięcy życia (zwykle nawet w pierwszych 6. miesiącach). Postać późna występująca u dzieci i dorosłych charakteryzuje się łagodniejszym i wolniejszym przebiegiem. U prawie 100% pacjentów obserwuje się powiększenie wątroby, dodatkowo obserwuje się podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego oraz LDL, obniżone stężenie frakcji HDL cholesterolu oraz podwyższoną aktywność transaminaz. Z powodu zwiększonego stężenia cholesterolu LDL i zmniejszonego stężenia HDL pojawia się miażdżycy w młodym wieku z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Podwyższone stężenie cholesterolu nie reaguje na leczenie statynami. U dzieci i dorosłych LAL-D charakteryzuje się także przewlekłym uszkodzeniem wątroby prowadzącym do zwłóknienia, marskości i niewydolności wątroby. Ponadto u dzieci obserwuje się zahamowany wzrost w wyniku zajęcia jelit i złego wchłaniania. W zdecydowanej większości przypadków choroba ma negatywny wpływ na funkcjonowanie wątroby. Niemal u 50% pacjentów obserwuje się postępujące zwłóknienie, marskość wątroby lub konieczność wykonania przeszczepu wątroby w ciągu 3 lat od pojawienia się pierwszych objawów klinicznych. W przypadku postaci późnej przedwczesny zgon następuje zazwyczaj w wyniku zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca i udaru oraz niewydolności wątroby. Chorzy z niedoborem LAL doświadczają wpływu choroby na ich codzienne życie, w tym na zdrowie fizyczne, życie szkolne i zawodowe (zwłaszcza w zakresie opuszczonych dni w szkole/pracy) oraz ich samopoczucie psychiczne. Specyficzne objawy choroby obejmują permanentny ból (w tym ból brzucha), powiększenie wątroby i śledziony, bóle głowy, napady silnego zmęczenia. Duży wpływ choroba wywiera także na codzienną aktywność i jakość życia opiekunów. Często negatywny wpływ na pracę zawodową ma potrzeba stałej opieki nad chorym i ciągłych wizyt lekarskich. Ponadto, ze względu na rzadkie występowanie tej choroby, opiekunom i chorym często brakuje systemów wsparcia, które są normalnie dostępne dla osób doświadczających lub opiekujących się chorymi z częściej obserwowanymi chorobami. Należy także pamiętać, że choroba wywiera ogromnie destrukcyjny wpływ na całą rodzinę w przypadku zgonu dziecka z powodu wczesnej, ciężkiej, niemowlęcej postaci LAL-D.

Podstawowym celem leczenia powinno być zaadresowanie podstawowej przyczyny choroby poprzez przywrócenie aktywności enzymatycznej wystarczającej do fizjologicznego metabolizmu lipidów. W Polsce aktualne leczenie opiera się na stosowaniu terapii wspomagających, mających na celu jedynie kontrolę objawów i leczenie powikłań choroby. Leczenie objawowe obejmuje m.in. stosowanie odpowiedniej diety, czy podawanie leków obniżających stężenie cholesterolu i lipidów, jednak podawanie leków nie zapobiega postępowi choroby. U pacjentów z LAL-D podejmowano próby przeszczepienia komórek krwiotwórczych, jednak procedura ta wiąże się z dużą chorobowością i śmiertelnością wśród pacjentów z LAL-D. W chorobach, w których występuje podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, trójglicerydów, stosuje się przede wszystkim statyny, jednak w przypadku LAL-D preparaty nie zapobiegają progresji choroby, nie zmniejszają ryzyka marskości wątroby i nie normalizują stężeń lipidów. W przypadku LAL-D najlepsze wyniki daje enzymatyczna terapia zastępcza. Jest to leczenie przyczynowe, z wyboru, również w innych chorobach lizosomalnych, u podłoża których leży deficyt enzymu.

Sebelipaza alfa jest pierwszą i jedyną enzymatyczną terapią zastępczą dla pacjentów z niedoborem LAL-D. Ponieważ sebelipaza alfa zastępuje brakujący enzym, wpływa na poprawę istniejących objawów, jak i minimalizuje dalsze związane z chorobą zaburzenia poprzez zatrzymanie postępu choroby. Leczenie LAL-D w przypadku niemowląt z szybko postępującą postacią choroby ma na celu przede wszystkim poprawę przeżycia. Terapia sebelipazą alfa wykazuje wysoką skuteczność w zakresie poprawy przeżycia pacjentów z LAL-D – prowadzi do zwiększenia wskaźnika przeżycia w 12. miesiącu życia do blisko 80% w porównaniu do 0% wśród nieleczonych pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby. Jednocześnie efekt utrzymuje się w czasie - w 60 miesiącu życia wskaźnik przeżycia wynosi blisko 70%. Leczenie sebelipazą prowadzi do poprawy wzrostu, rozwoju i stanu odżywienia dzieci z LAL-D. W grupie pacjentów z deficytem LAL o późnym początku leczenie prowadzi do normalizacji objętości wątroby i śledziony i poprawy ich funkcjonowania, normalizacji aktywności aminotransferazy alaninowej, istotnej poprawy parametrów gospodarki lipidowej. Sebelipaza alfa wpływa korzystnie na metabolizm lipidów i obniża aktywności markerów uszkodzenia wątroby. Sebelipaza alfa stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną wśród pacjentów z niedoborem LAL. To jedyna dostępna terapia, która adresuje przyczynę choroby poprzez przywrócenie aktywności enzymatycznej wystarczającej do fizjologicznego metabolizmu lipidów. Sebelipaza alfa w przypadku wczesnej postaci choroby może spowalniać postęp choroby Wolmana, przez co wydłużać przeżycie w tej grupie pacjentów.

Podsumowując:

1. LAL-D jest ultrarzadką, progresywną, zagrażającą życiu chorobą wieloukładową, wywołaną defektem genetycznym powodującym znaczne zmniejszenie lub całkowity brak aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy.
2. W zależności od stopnia deficytu LAL wyróżnia się 2 postaci choroby: postać wczesną (dawniej zwaną chorobą Wolmana), występującą w okresie niemowlęcym oraz postać późną, występującą u dzieci i dorosłych.
3. Przebieg kliniczny wczesnej postaci choroby jest dramatyczny, prowadząc do zgonu dziecka w ciągu pierwszych 12. miesięcy życia. W przypadku postaci późnej LAL-D może charakteryzować się zaburzeniami gospodarki lipidowej prowadząc do miażdżycy w młodym wieku z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Dodatkowo obserwuje się postępujące zwłóknienie, marskość wątroby lub konieczność wykonania przeszczepu wątroby. U dzieci obserwuje się zahamowany wzrost w wyniku zajęcia jelit i złego wchłaniania.

4. Sebelipaza alfa jest pierwszą i jedyną enzymatyczną terapią zastępczą dla pacjentów z niedoborem LAL-D, stanowiącą odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną wśród tych pacjentów. To jedyna dostępna terapia, która adresuje przyczynę choroby poprzez przywrócenie aktywności enzymatycznej wpływa na poprawę istniejących objawów, jak i minimalizuje dalsze związane z chorobą zaburzenia poprzez zatrzymanie postępu choroby.
5. Sebelipaza alfa w przypadku wczesnej postaci choroby może spowalniać postęp choroby Wolmana, przez co wydłużać przeżycie w tej grupie pacjentów.

Olipudaza alfa w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym

Niedobór kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) jest rzadką, genetyczną, postępującą i zagrażającą życiu chorobą. ASMD była znana kiedyś, jako choroba Niemann-Picka (NPC) typu A, A/B i B, ale stara nomenklatura powinna ulec zmianie. ASMD jest chorobą wieloukładową i wielonarządową. O ASMD mówimy wtedy, gdy w organizmie enzym przeznaczony do rozkładania substancji tłuszczowych zwanych lipidami, jest uszkodzony lub występuje jego niedobór. W konsekwencji prowadzi do gromadzenia się lipidów, a w rezultacie do uszkodzenia wielu narządów. Efektem są zaburzenia funkcji narządów oraz stany zapalne będące następstwem powikłań związanych z następującymi narządami: śledzioną, wątrobą i płucami oraz układami: nerwowym, naczyniowym i kostnym. Jednym z najczęściej występujących objawów na początku choroby AMSD typu A/B i B jest hepatosplenomegalia, czyli powiększenie wątroby i śledziony, co prowadzi do zaburzeń ich funkcji. Na AMSD chorują dzieci, młodzież i dorośli. U pacjentów z ASMD typu A/B może dochodzić do znacznego zajęcia struktur neurologicznych, w tym postępujących zmian neurologicznych w dzieciństwie (wiek 2-7 lat), lecz bez ciężkich zmian neurodegeneracyjnych typowych dla ASMD typu A. ASMD typu B to przewlekła postępująca choroba wieloukładowa z niewielkim stopniem zajęcia struktur neurologicznych lub jego brakiem²². Objawy mogą nie być wystarczająco nasilone, aby wywołać podejrzenia kliniczne i doprowadzić do rozpoznania. Ciężkie i postępujące uszkodzenia głównych narządów mogą prowadzić do utrzymujących się i zagrażających życiu chorób. ASMD ma szereg tych samych objawów klinicznych co znana i leczona od wielu lat choroba Gauchera. Diagnostyka ASMD powinna obejmować chorobę Gauchera. Pacjenci z ASMD mogą być obecni wśród pacjentów z podejrzeniem choroby Gauchera. Brak wiedzy na temat choroby to również brak wiedzy na temat możliwości jej nowoczesnego leczenia, dlatego niezbędne jest zwrócenie uwagi na to, że ASMD typu B i A/B można już skutecznie leczyć i czerpać ogromne korzyści wynikające z zastosowania terapii wśród pacjentów.

Olipudaza alfa została zarejestrowana w Unii Europejskiej 24 czerwca 2022 r., do stosowania u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako pierwsze enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN).²³ Olipudaza alfa jest rekombinowaną ludzką kwaśną sfingomielinazą, która zmniejsza nagromadzenie sfingomieliny (SM) w narządach u pacjentów

²² McGovern MM, et al. Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):41. McGovern MM, et al. Genet Med 2017;19(9):967–74.

²³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenpozyme-epar-product-information_pl.pdf

z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD). W procesie rejestracji w Unii Europejskiej olipudaza alfa otrzymała status leku sierocznego, a w procesie rejestracji w USA – status terapii przełomowej FDA.²⁴

Trientyna w leczeniu choroby Wilsona

Choroba Wilsona jest rzadką chorobą genetyczną, która polega na nadmiernym gromadzeniu się miedzi w organizmie. Miedź, w nieco większych ilościach niż potrzebuje organizm do prawidłowego funkcjonowania, dostaje się do naszego organizmu z pożywieniem, które jemy. U zdrowych osób wątroba przetwarza niezbędną ilość miedzi, a jej nadmiar wydalą do żółci, która jest następnie usuwana z organizmu wraz z kałem. Organizm osoby dotkniętej chorobą Wilsona nie jest w stanie skutecznie transportować miedzi w organizmie ani usuwać nadmiaru miedzi. Dochodzi do stopniowej w czasie akumulacji miedzi z diety, ponieważ bez skutecznego leczenia miedź odkłada się w tkankach organizmu, w tym w wątrobie i ośrodkowym układzie nerwowym. Choroba Wilsona jest autosomalnym recesywnym zaburzeniem genetycznym, co oznacza, że aby zachorować trzeba odziedziczyć 2 zmutowane geny, po jednym od każdego rodzica. Osoba dziedzicząca tylko jedną mutację od tylko jednego rodzica jest nosicielem choroby, bezobjawowym. Istnieje wiele różnych mutacji związanych z rozwojem choroby Wilsona, ale wszystkie wpływają na gen na chromosomie 13, który koduje białko ATP7B. Białko ATP7B jest odpowiedzialne za zapewnienie bezpiecznego transportu miedzi w tkankach, a także za usuwanie nadmiaru miedzi z organizmu. Szacuje się że w populacji światowej 1 osoba na 30 000 ma mutację genetyczną, która wpływa na mechanizmy transportu miedzi powodujące chorobę Wilsona. Jest rozpoznawana zwykle pomiędzy 5. a 35. rokiem życia. Młodsze osoby mogą nie wykazywać żadnych objawów, podczas gdy osoby starsze częściej mają problemy neurologiczne, a także zaburzenia czynności wątroby. Coraz powszechniejsze staje się zdiagnozowanie choroby za pomocą badań przesiewowych, zwłaszcza jeśli w rodzinie występuje choroba Wilsona.

Zazwyczaj najpierw atakowana jest wątroba. Jeśli choroba Wilsona nie zostanie zdiagnozowana i leczona, miedź może gromadzić się i uszkadzać także inne narządy w organizmie. Np. niektórzy pacjenci będą mieli problemy z układem nerwowym bez widocznych objawów uszkodzenia wątroby, u innych pacjentów choroba Wilsona może przebiegać bezobjawowo, ze stosunkowo niewielkimi nieprawidłowościami biochemicznymi, a u jeszcze innych mogą być wyraźne objawy przewlekłego i/lub ciężkiego uszkodzenia wątroby, np.: osłabienie, uczucie zmęczenia, utrata apetytu, mdłości, wymioty, swędzenie, utrata masy ciała, skurcze mięśni, ból i wzdęcia spowodowane płynem gromadzącym się w jamie brzusznej, obrzęki (zwykle nóg, stóp lub kostek, a rzadziej rąk lub twarzy), pajączki naczyniowe, żółtaczka. Możliwe wyniki lekarskich badań diagnostycznych: wysoka aktywność aminotransferaz w surowicy (transaminaza asparaginowa, transaminaza alaninowa), hepatomegalia (powiększenie wątroby), splenomegalia (powiększenie śledziony), stłuszczenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, które może wywołać gorączkę i żółtaczkę (zażółcenie skóry i oczu), objawy autoimmunologicznego zapalenia wątroby, marskość wątroby, ostra niewydolność wątroby. Nagromadzenie miedzi w układzie nerwowym może prowadzić do utraty zdolności układu nerwowego do kontrolowania mięśni, w wyniku czego pacjenci wykonują nieprawidłowe, mimowolne ruchy. Mogą również pojawić się problemy natury psychicznej, takie jak zmiany w zachowaniu, osobowości, a u dzieci nieoczekiwane pogorszenie wyników w nauce. Chociaż zwykle jako pierwsze występują objawy ze strony wątroby u części chorych dominują problemy z układem nerwowym bez wyraźnych objawów wątrobowych. Objawy neurologiczne mogą obejmować: drżenie lub niekontrolowane ruchy,

²⁴ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-acid-sphingomyelinase-deficiency-rare-genetic-disease>

problemy z koordynacją ruchową, sztywność mięśni, problemy z mową, ślinienie się lub trudności w połykaniu, migreny, problemy ze snem, napady padaczkowe. Zmieniona funkcja mózgu spowodowana nadmiarem miedzi w ośrodkowym układzie nerwowym może również prowadzić do zmian nastroju lub zachowania. Możliwe objawy: zmiany osobowości, depresja, lęk lub nadmierna nerwowość, psychoza, czyli utrata kontaktu z rzeczywistością. Nagromadzenie miedzi w organizmie może również skutkować następującymi objawami: pierścienie Kaysera-Fleischera – rdzawobrazowe pierścienie wokół krawędzi tęczówki (kolorowa część oka) oraz na brzegu rogówki. Są one prawie zawsze obecne u osób z neurologicznymi objawami choroby Wilsona, ale ma je tylko około 40%-66% osób z objawami wątroby. Anemia – organizm ma mniej czerwonych krwinek niż normalnie, co zmniejsza ilość tlenu docierającego do komórek organizmu. Artretyzm – ból lub obrzęk w 1 lub więcej stawach. Wysoki poziom aminokwasów, białka, kwasu moczowego i węglowodanów w moczu. Niska liczba płytek krwi lub białych krwinek. Osteoporoza – kości stają się mniej gęste i bardziej podatne na złamania. Zaćma słonecznikowa – zmętnienie w kształcie słonecznika nad soczewką oka, które zwykle nie przeszkadza w widzeniu. Lunule cerueae – niebieski kolor pojawiający się u nasady paznokci. Problemy sercowe. Problemy z trzustką. Zmniejszona czynność tarczycy. Zaburzenia miesiączkowania (nieregularne miesiączki), niepłodność i mnogie poronienia. W diagnostyce choroby Wilsona należy brać pod uwagę objawy choroby, wyniki badania lekarskiego i testów laboratoryjnych. Niektóre objawy, takie jak pierścienie Kaysera-Fleischera wystarczą do postawienia diagnozy, gdy występują razem z zaburzeniami wątroby i objawami neurologicznymi. Zwykle jednak potrzebne są badania krwi i ewentualnie biopsji wątroby w celu potwierdzenia diagnozy. Testy genetyczne pod kątem mutacji ATP7B są pomocne w diagnozowaniu choroby Wilsona i często są wykorzystywane do identyfikacji członków rodziny, którzy mogą mieć chorobę Wilsona pomimo braku jakichkolwiek objawów lub mogą być nosicielami choroby Wilsona.

W farmakoterapii choroby Wilsona stosowane są środki chelatujące i cynk. Leki chelatujące (trientyna lub d-penicylamina) usuwają miedź z tkanek, narządów i krwiobiegu poprzez ścisłe wiązanie się z miedzią. Kompleks miedź-chelator jest następnie usuwany z organizmu z moczem. Natomiast cynk blokuje wchłanianie miedzi z pokarmu w przewodzie pokarmowym ale nie pomaga usunąć nadmiaru miedzi, jeśli już została wchłonięta. Leczenie prowadzi się przez całe życie. O wyborze terapii decyduje lekarz i należy stosować się do jego zaleceń. Miedź dostaje się do organizmu poprzez żywność, którą jemy i wodę, którą pijemy, co jest ważne, ponieważ nasz organizm potrzebuje miedzi do funkcjonowania. Jednakże, gdy organizm pacjentów nie może pozbyć się nadmiaru miedzi, ważne jest, aby unikać pokarmów o wysokiej zawartości miedzi, takich jak skorupiaki, orzechy, czekolada, grzyby, drożdże (wętróbka, flaczki). Osoby z chorobą Wilsona powinny również unikać używania miedzianych pojemników do gotowania, podawania lub przechowywania żywności. Nawet woda z kranu, która przepływa przez miedziane rury lub pochodzi ze studni, może zawierać więcej miedzi. Należy uważać na suplementy diety lub preparaty ziołowe i upewnić się, że nie będą wchodzić w interakcje z lekami lub nie pogorszą problemów z wątrobą. Przed przyjęciem multiwitaminy warto porozmawiać z lekarzem, aby zalecił takie, które nie zawiera miedzi. Suplementy mineralne mogą blokować wchłanianie leków chelatujących stosowanych w leczeniu choroby Wilsona. Na przykład, stosując suplementy żelaza (np. z powodu anemii przy zbyt niskim poziomie żelaza) suplement musi być przyjmowany oddzielnie od leku chelatującego. Warto zapoznać się z informacjami dołączonymi do wszystkich leków i postępować zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uniknąć potencjalnych, szkodliwych interakcji. Kobiety z chorobą Wilsona, które są w ciąży lub planują zajść w ciążę, przed przepisaniem witamin prenatalnych powinny poprosić położniczkę o skonsultowanie się ze specjalistą choroby Wilsona.

Choroba Wilsona (WD) jest śmiertelna i prowadzi do przedwczesnego zgonu, jeśli nie jest skutecznie leczona. Po zdiagnozowaniu i wprowadzeniu leczenia osoby z dobrze prowadzoną chorobą Wilsona mogą spodziewać się normalnej długości życia. Im wcześniej zostanie postawiona diagnoza i wprowadzone leczenie tym lepiej. W Polsce leczenie choroby Wilsona bardzo często rozpoczyna się od cynku, który zmniejsza wchłanianie miedzi z jelit, ale nie pomaga usuwać z organizmu nadmiaru miedzi, która jest w organizmie. Takie postępowanie jest bardzo odmienne od ogólnoswiatowych i europejskich trendów, gdzie pacjenci najczęściej w pierwszej kolejności otrzymują leki chelatujące (czyli pomagające usunąć miedź z organizmu D-penicylamina i trientyna), bo tak też mówią zalecenia i wytyczne. Tu Polska wyróżnia się na tle światowym. Ośrodki kliniczne stosują leki najtańsze, które ich najmniej obciążą finansowo. W przypadku chorób rzadkich częstą praktyką jest tworzenie ośrodków referencyjnych, w których pod opieką jest większość pacjentów (np. w Polsce są to CZD, IPIN). Taki ośrodek ma duże doświadczenie w danej chorobie (i dzięki temu że pacjentów jest więcej, może prowadzić badania kliniczne). W Polsce z niewiadomych przyczyn zbyt rzadko stwierdza się nietolerancję pierwszej linii leczenia (D-penicylaminą lub cynkiem). W innych krajach znacznie częściej sięga się po trientynę, gdy D-penicylamina okazuje się zbyt toksyczna i źle tolerowana. W Polsce, jak dotąd pacjenci z chorobą Wilsona zwykle trafiali do dwóch ośrodków - dzieci do Centrum Zdrowia Dziecka, a dorośli do Instytutu Psychiatrii i Neurologii, co z pozoru mogłoby wydawać się bardzo dobrym rozwiązaniem. Wątpliwości budzi fakt, że dorosłymi pacjentami z chorobą, która dotyka różnych narządów, a głównie wątroby, zajmują się neurologi, a nie hepatolodzy czy gastroenterolodzy. W przypadku pacjenta z zaburzeniami wątroby bez objawów neurologicznych (albo występującymi razem z objawami wątrobowymi i neurologicznymi) uzasadniona byłaby stała opieka hepatologa lub gastroenterologa, dla których wątroba jest w centrum zainteresowania (i tylko dodatkowo konsultacje u neurologa). Od września 2021 r. trientyna jest refundowana w ramach programu lekowego pt. Leczenie pacjentów z chorobą Wilsona (ICD-10: E83.0), we wskazaniu: terapia choroby Wilsona po stwierdzonej nietolerancji leczenia D-penicylaminą i siarczanem cynku u pacjentów powyżej 5 roku życia. Oddziały gastroenterologiczne i hepatologiczne w Polsce, które zajmują się chorobą Wilsona to m. in.: Oddział Kliniczny Gastroenterologii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Norberta Barlickiego w Łodzi; Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach; Oddział Kliniczny Gastroenterologii i Hepatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Oddział Pediatrii Szpitala św. Wojciecha w Gdańsku.

W chorobie Wilsona w Polsce istnieje potrzeba opracowania i wdrożenia ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej. Pozwoli to na szybszą diagnozę i wdrożenie optymalnego dla pacjenta leczenia, co przełoży się na lepsze rokowania, a co za tym idzie większe szanse na samodzielne życie chorego oraz monitorowanie leczenia. Ścieżki diagnostyczno-terapeutyczne, znane są również, jako ścieżki opieki, ścieżki opieki zintegrowanej, ścieżki opieki klinicznej lub mapy opieki/zdrowotne, są wykorzystywane do systematycznego planowania i opieki skoncentrowanej na pacjencie. Ścieżka opieki jest złożoną interwencją mającą na celu wspólne podejmowanie decyzji i organizację procesów opieki nad ściśle określoną grupą pacjentów w ściśle określonym czasie. Definiowanie cech ścieżek opieki obejmuje m.in.: wyraźne określenie celów i kluczowych elementów opieki; koordynacja procesu opieki poprzez koordynację ról wielodyscyplinarnego zespołu opiekuńczego, pacjentów i ich bliskich; dokumentowanie, monitorowanie oraz określenie odpowiednich zasobów. Celem jest poprawa jakości

opieki w całym kontinuum poprzez (...) promowanie bezpieczeństwa pacjentów, zwiększanie zadowolenia pacjentów i optymalizację wykorzystania zasobów”.²⁵

Wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w kierunku choroby

Pompego

Choroba Pompego (PD, choroba spichrzeniowa glikogenu typu II, GSD II) jest rzadkim schorzeniem dziedzicznym autosomalnie recesywnie, powodowanym przez mutacje genu kwaśnej α -glukozydazy (GAA) kodującego maltazę kwasową. Niedobór GAA prowadzi do gromadzenia się glikogenu lizosomalnego w tkankach organizmu, zwłaszcza mięśniach szkieletowych i serca. Ciężkość choroby różni się w zależności od wieku zachorowania, stopnia zajęcia zaatakowanych narządów i dynamiki progresji objawów. U pacjentów z niemowlęcą (IOPD) lub klasyczną postacią choroby Pompego w pierwszym roku życia rozwija się kardiomiopatia i silne osłabienie mięśni, u nieleczonych dzieci rokowanie jest złe. Pacjenci z wczesną postacią PD (IOPD) wykazują prawie całkowity brak aktywności enzymu i umierają z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej, ponieważ ogromne ilości glikogenu gromadzą się w ich mięśniach szkieletowych i mięśniach serca. Chociaż nieklasyczna PD z objawami bez kardiomiopatii i późnym początkiem choroby Pompego (LOPD) ma bardziej przewlekły przebieg, także może prowadzić do znacznej niepełnosprawności i niewydolności oddechowej. LOPD może objawiać się różnymi fenotypami nerwowo-mięśniowymi, od osłabienia obręczy kończyn, osłabienia mięśni osiowych ze sztywnością kręgosłupa, niewydolności oddechowej spowodowanej osłabieniem mięśni oddechowych. Diagnostyka choroby Pompego jest trudna, ze względu na rzadkość jej występowania, zmienny charakter i początek objawów oraz nakładanie się oznak i objawów z innymi zaburzeniami. Może to prowadzić do błędnej diagnozy, jak również opóźnień w rozpoznaniu i rozpoczęciu skutecznego leczenia. Jeśli taka diagnoza jest w ogóle wzięta pod uwagę, to należy zmierzyć poziom i aktywność enzymu kwaśnej alfa-glukozydazy. Na szczęście jest to obecnie o wiele prostsze niż kiedyś, ponieważ istnieje przyjazna metoda pobierania próbek krwi za pomocą testów DBS suchej kropli krwi (Dried Blood Spot Card). Kropla krwi nakrapiana jest na specjalną bibułę i wysyłana do specjalistycznego laboratorium. W przypadku podejrzenia obniżonej aktywności enzymu wykonywane są badania genetyczne. Wielu pacjentów pozostaje jednak nierozpoznanych, nawet po pojawieniu się symptomatologii zagrażającej życiu. Dlatego tak istotna jest edukacja środowiska medycznego w zakresie rozpoznawania tej choroby. Jednocześnie na całym świecie prowadzi się badania przesiewowe u noworodków (NBS – new born screening) w kierunku wykrycia choroby Pompego przed wystąpieniem objawów. Może to prowadzić do poprawy wyników klinicznych u pacjentów dotkniętych chorobą, w porównaniu z tymi, u których rozpoznano ją na podstawie objawów klinicznych. Wczesna diagnostyka pozwoli na monitorowanie pacjenta i podjęcie decyzji o rozpoczęciu enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) w momencie pojawienia się pierwszych objawów choroby. Takie postępowanie wpłynie na poprawę jakości życia i przeżywalność pacjentów z chorobą Pompego, zmniejszając potrzebę wentylacji i zapobiegając niepełnosprawności ruchowej. Badanie przesiewowe noworodków (NBS) jest optymalnym podejściem do wczesnej diagnostyki, monitorowania i leczenia choroby Pompego. W Polsce istnieje potrzeba wprowadzenia badań przesiewowych noworodków w kierunku choroby Pompego, tak jak w wielu europejskich krajach.

²⁵ Vanhaecht, K., De Witte, K. Sermeus, W. (2007). Wpływ ścieżek klinicznych na organizację procesów opieki. Rozprawa doktorska KU Leuven, 154pp, Katholieke Universiteit Leuven.
<https://e-p-a.org/care-pathways/>

Kaplacyzumab w terapii nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP)

Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (aTTP) to niezwykle rzadkie schorzenie hematologiczne o podłożu autoimmunologicznym. Choroba ta, nazywana również zespołem Moschcowitza, należy do grupy skaz krwotocznych małopłytkowych. Jej niespecyficzne objawy zazwyczaj pojawiają się nagle, a brak rozpoznania i co za tym idzie, wdrożenia leczenia, w większości przypadków prowadzi do zgonu pacjenta. Szacuje się, że może to dotyczyć nawet 80-90 proc. przypadków. Nabyta postać zakrzepowej plamicy małopłytkowej występuje głównie u pacjentów dorosłych i wynika z blokowania funkcji metaloproteiny (ADAMT13) przez autoprzeciwciała. Na nabytą zakrzepową plamicę małopłytkową chorują młodzi, zdrowi ludzie. Co roku w Polsce diagnozuje się około 30 przypadków tej choroby. Najwięcej odnotowuje się osób młodych (w wieku 30 a 40 lat), nieco częściej chorują kobiety. Przyczyny choroby nie są do końca znane, ale u jej podłoża leżą choroby tkanki łącznej, jak np. toczeń rumieniowy czy reumatoidalne zapalenie stawów, zakażenia np. HIV, CMV, otyłość, a w przypadku niektórych kobiet ciąża. Czynniki sprzyjającymi wystąpieniu epizodów choroby mogą być także niektóre procedury medyczne, takie jak przeszczep komórek macierzystych krwi lub przeszczep szpiku kostnego, a także przyjmowanie niektórych leków. Przebieg choroby jest zwykle bardzo dynamiczny, a stan chorego pogarsza się bardzo gwałtownie. Choroba może się rozpoczynać gorączką, następnie dochodzi do niedokrwiennego uszkodzenia narządów wewnętrznych i pojawiają się objawy związane z wystąpieniem epizodu aTTP/iTTP, które wynikają z niedokrwiennego uszkodzenia narządów: mózgu, nerek, serca lub płuc. Są to zazwyczaj: bóle głowy, splątanie, zaburzenia widzenia, niedowład, drgawki, zaburzenia rytmu serca, niewydolność oddechu. Eksperti wskazują, że wystąpienie epizodu aTTP/iTTP może stanowić poważne zagrożenie dla życia pacjenta. Powodem są pojawiające się w tej chorobie zjawiska dużego niedokrwienia i uszkodzenia narządów takich jak: mózg, serce, płuca czy nerki. Dlatego właściwe i wczesne rozpoznanie zakrzepowej plamicy małopłytkowej, pozwala na szybkie podjęcie właściwych kroków związanych z leczeniem i uratowaniem życia pacjenta. Rozpoznanie choroby i właściwe określenie jej postaci (wrodzonej od nabytej) możliwe jest jedynie na podstawie wyników aktywności metaloproteiny ADAMT13, który dokonuje się za pomocą specjalnego testu na oznaczenie aktywności tego enzymu, a rozpoznanie choroby stwierdza się na podstawie triady objawów: małopłytkowości, niedokrwistości hemolitycznej i niedokrwiennego uszkodzenia narządów. Choroba jest przyczyną nagłych, uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego organicznego codziennego życia. Jej rozpoznanie wiąże się ze znacznym obciążeniem psychicznym, jak również ekonomicznym dla młodych osób, które z dnia na dzień muszą wyłączyć się z dotychczasowego, aktywnego życia zawodowego. Wystąpienie epizodu aTTP/iTTP stanowi poważne zagrożenie życia, a także wiąże się z pogorszeniem jakości życia, w większości młodych i do momentu epizodu choroby, zupełnie zdrowych osób. Nawet w przypadku szybkiego rozpoznania i zastosowanie dostępnego obecnie leczenia po kilku dniach lub tygodniach leczenia, u około 30% pacjentów dojdzie do nawrotu choroby. Obecnie dostępne opcje leczenia pacjentów z aTTP/iTTP wiążą się z dużym obciążeniem dla chorych, którzy muszą znosić długie i męczące cykle wymiany osocza. Dlatego też obecnie wyzwaniem jest wprowadzanie nowej opcji terapeutycznej, która pozwala zmniejszyć liczbę obciążających pacjentów plazmaferez, a przede wszystkim ograniczyć ilość epizodów choroby. Przełomową opcją terapeutyczną w leczeniu nabytej postaci choroby (aTTP/iTTP) jest terapia biologiczna przeciwciałem monoklonalnym – stosowana jako uzupełnienie terapii standardowej (PEX + immunosupresja), która uniemożliwia adhezję płytek krwi pobudzaną przez ultra wielki czynnik von Willebranda (a w konsekwencji powstawanie zakrzepów). Kaplacyzumab został zarejestrowany w Unii Europejskiej w sierpniu 2018 r. i jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej

zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją. Kluczowe w zrozumieniu problemów pacjentów dotkniętych chorobą jest edukacja i dostarczenie wiedzy na jej temat, szczególnie tam gdzie czas diagnozy odgrywa znaczną rolę (np. izby przyjęć, lekarze specjaliści). Dlatego też, z organizacji pacjentów w 2020 roku ruszyła pierwsza informacyjna kampania, „aTTP. Liczy się każda godzina” która ma zwrócić uwagę na tę mało znaną chorobę i najważniejsze problemy polskich pacjentów ze zdiagnozowanym aTTP. W ramach kampanii, we współpracy z prof. Grzegorzem W. Basakiem powstała także karta pacjenta z aTTP/iTTP, która ma pomóc osobom chorym trafiającym do szpitala na szybką i właściwą interwencję medyczną. Kartę mogą zamawiać pacjenci bezpłatnie poprzez wysłanie specjalnego zgłoszenia na Grupie Wsparcia. Widząc potrzeby: wsparcia, edukacji i integracji pacjentów z tą rzadką chorobą krwi w styczniu tego roku z inicjatywy pacjentów powołano do życia Grupę Wsparcia: Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) – choroba nasza i naszych bliskich, której celem jest wymiana informacji, poszerzanie wiedzy na temat choroby, nowoczesnego leczenia, podniesienie jakości życia pacjentów z aTTP/iTTP, a przede wszystkim wzajemne wsparcie.

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:

