



Honorowy Patronat Ks. Kardynała Kazimierza Nycza

## Jakość życia w chorobach rzadkich i neurologicznych

Okrągły Stół Medycznej Racji Stanu „Pacjenci - eksperci - system”

13 lipca 2023, Sala Okrągłego Stołu, Pałac Staszica w Warszawie

tryb hybrydowy

### *Informacja prasowa*

Medyczna Racja Stanu od kilku lat wspiera poprawę sytuacji pacjentów z chorobami rzadkimi i neurologicznymi.

Diagnoza choroby rzadkiej już wcześniej tworzyła i nadal tworzy zagrożenie śmiercią, inwalidztwem, izolację społeczną i zubażają 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 chorych na choroby rzadkie do skutecznego leczenia. Wg. 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 do lipca 2023 r. zrefundowano 31 nowych cząsteczko-wskazań z zakresu chorób rzadkich na 97 nowych cząsteczko-wskazań ogółem. Rada Ekspertów ds. Chorób Rzadkich Medycznej Racji Stanu opracowała w 2019 r. główne tezy przekazu do decydentów, środowiska medycznego, społeczeństwa, dotyczących problemów diagnostyki i terapii chorób rzadkich w Polsce. Z perspektywy systemu ochrony zdrowia choroby rzadkie dotyczą 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. Plan przewiduje 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. Ma zostać poprawiony dostęp do diagnostyki chorób rzadkich – w tym diagnostyki molekularnej. Ponadto mają powstać rejestry medyczne poszczególnych chorób rzadkich, platforma informacyjna (jej uruchomienie jest planowane na wrzesień 2023 r.) oraz paszport chorego z chorobą rzadką. Na realizację Planu dla Chorób Rzadkich przeznaczono ok. 130 mln zł. Ukonstytuowała się także Rada ds. Chorób Rzadkich. Jednocześnie chorzy na choroby rzadkie bardzo dobrze oceniają działanie Funduszu Medycznego, 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 doposaża się ośrodki kliniczne w nowoczesny sprzęt, a 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.

Neurologia w Polsce w ostatnich latach bardzo dynamicznie się zmienia w kierunku zaspakajania potrzeb ponad pięciu milionów pacjentów. W 2021 r. opublikowano strategię dla polskiej neurologii, czyli raport nt. Stanu polskiej neurologii oraz kierunków jej strategicznego rozwoju w perspektywie do 2030 r. Wytycza on kierunki optymalizacji opieki w zakresie głównych schorzeń neurologicznych. Strategia została opracowana przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne oraz Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego. Raport przedstawia kluczowe dane nt. stanu polskiej neurologii oraz kierunki zmian systemowych, w tym koncepcja utworzenia krajowej sieci neurologicznej, której rozwój pozwoli na zwiększenie wartości zdrowotnej, rozumianej jako poprawa jakości i efektywności opieki neurologicznej, a także doświadczeń pacjentów oraz ich opiekunów. Wypracowane w toku wielu miesięcy wnioski i rekomendacje są wyrazem gotowości środowiska do wdrażania zmian systemowych, bez których nie będzie możliwe zwiększenie dostępności i jakości opieki oraz stworzenie przyjaznego środowiska pracy dla profesjonalistów medycznych, sprawujących opiekę nad polskimi pacjentami w ramach finansowania publicznego.<sup>1</sup> Z roku na rok poprawia się sytuacja chorych na choroby neurologiczne w Polsce, którzy leczeni są zgodnie z aktualnymi wytycznymi europejskimi. Zrefundowano skuteczne terapie dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, chorobą Parkinsona, rdzeniowym zanikiem mięśni, padaczką i migreną przewlekłą. Dostępne stały się również nowe technologie nielekowe, w tym przede wszystkim wszczepialne stymulatory struktur głębokich mózgu (DBS) w terapii choroby Parkinsona i trombektomia mechaniczna w leczeniu niedokrwiennego udaru mózgu. Dzięki temu u wielu pacjentów udało się faktycznie opanować chorobę i podnieść komfort życia. W lutym 2020 r. powstał Parlamentarny Zespół ds. Chorób Neurologicznych, na którym regularnie omawiane są najważniejsze problemy pacjentów neurologicznych.<sup>2</sup> Oczywiście rekomendowana jest dalsza optymalizacja modelu opieki, opartego o poradnie dla poszczególnych schorzeń neurologicznych, np. poradnie SM, poradnie przeciwpadaczkowe, poradnie dla chorych na chorobę Parkinsona, itp. Pacjenci oczekują zdefiniowanej ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej oraz wsparcia koordynatora opieki. Konieczne jest zaangażowanie klinicystów, organizacji pacjentów i mediów do zwiększenia świadomości na temat tej przewlekłej choroby i jej konsekwencji w społeczeństwie. Pacjenci i neurologi mają coraz głośniejszy głos w systemie ochrony zdrowia w Polsce. W czerwcu 2023 r. został opublikowany Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie określenia priorytetowych dziedzin medycyny, w którym neurologia uznana została, jako priorytetowa dziedzina medycyny. Jak argumentuje Ministerstwo

<sup>1</sup> Raport: Stan polskiej neurologii i kierunki jej rozwoju w perspektywie do 2030 r. PTN.

<https://ptneuro.pl/aktualnosc/raport-stan-polskiej-neurologii-i-kierunki-jej-rozwoju-w-perspektywie-do-2030-r>

<sup>2</sup> Parlamentarny Zespół ds. Chorób Neurologicznych. Sejm RP.

<https://www.sejm.gov.pl/Sejm9.nsf/agent.xsp?symbol=ZESPOL&Zesp=727>

Zdrowia, w związku z przewidywanym zwiększeniem zachorowalności na choroby neurologiczne, spodziewane jest znaczne zwiększenie zapotrzebowania na świadczenia udzielane przez lekarzy specjalistów w dziedzinie neurologii. Jednocześnie Ministerstwo Zdrowia zwraca uwagę, że na ok. 4,5 tys. lekarzy neurologów wykonujących zawód, aż ok. 2,4 tys. jest powyżej 55. roku życia (stan na grudzień 2022 r.), a co za tym idzie w ciągu najbliższych kilkunastu lat spodziewany jest znaczny spadek liczby lekarzy specjalistów w dziedzinie neurologii. Dodatkowo, część neurologów pracuje tylko w sektorze prywatnym. Korzyści, jakie wiążą się z wpisaniem neurologii do katalogu priorytetowych dziedzin medycyny, to między innymi przyznanie dodatkowych miejsc rezydenckich. Zachętą jest także wyższe wynagrodzenie otrzymywane przez lekarzy odbywających szkolenie specjalizacyjne w trybie rezydenckim. Oczekiwanym efektem nowelizacji będzie zwiększenie liczby lekarzy rozpoczynających szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie neurologii, co w przyszłości zapewni zwiększenie liczby lekarzy specjalistów w tej dziedzinie. Dzięki zwiększeniu liczby lekarzy neurologów pacjenci cierpiący na schorzenia neurologiczne uzyskają łatwiejszy i szybszy dostęp do lekarzy specjalistów oraz do specjalistycznych świadczeń neurologicznych.<sup>3</sup>

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

## Spis treści

Pegcetacoplan w terapii nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) .....	4
Rawulizumab w terapii atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS).....	5
Tafamidis w terapii amyloidozy transtyretynowej z kardiomiopatią (ATTR-CM).....	7
Asfotaza alfa pierwszą i jedyną terapią dla pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą (HPP) .....	10
Sebelipaza alfa jako enzymatyczna terapia zastępcza dla pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D) .....	12
Terapie farmakologiczne stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) .....	14
Ibrutinib w skojarzeniu z wenetoklaksem (I+V) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.....	15
Wenetoklaks z obinutuzumabem w pierwszej linii terapii dla pacjentów „unfit” z przewlekłą białaczką limfocytową .....	16
Amiwantamab w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z insercją w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).....	19
Daratumumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (1L DRd) w terapii dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.....	20
Teclistamab w terapii dorosłych pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii .....	21

<sup>3</sup> Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie określenia priorytetowych dziedzin medycyny. Czerwiec 2023 <https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12373401/katalog/12981201#12981201>

## Pegcetacoplan w terapii nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) jest chorobą ultra rzadką, szacuje się, że zapada na nią rocznie 1-2 osoby na 1 mln populacji.<sup>4</sup> 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).<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>7</sup> Oznacza to, że znaczna część pacjentów z PNH jest leczona suboptymalnie lub całkowicie nieskutecznie. U pacjentów nie odpowiadających na aktualnie refundowane leczenie może utrzymywać się niskie stężenie hemoglobiny, w skrajnych przypadkach prowadzące do przetoczeń krwi, przełomów hemolitycznych a także przewlekłego, uciążliwego zmęczenia. Ponadto na brak skuteczności leczenia wskazują parametry takie jak: podwyższony jest liczba retikulocytów oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

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 wewnątrznaczyniowej ale i nie mniej istotnej hemolizy zewnątrz naczyniowej.<sup>8</sup> Dlatego przełomem w leczeniu PNH jest zarejestrowany w grudniu 2021 r. pegcetacoplan w terapii nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH).<sup>9</sup> 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. Oznacza to iż pegcetacoplan byłby drugą linią leczenia, przeznaczoną dla wąskiej grupy chorych, w Polsce szacowanej aktualnie na kilkunastu pacjentów. Lek ten charakteryzuje

<sup>4</sup> Puls Medycyny: <https://pulsmedycyny.pl/chorzy-na-nocna-napadowa-hemoglobinurie-maja-szczescie-sa-dla-nich-leki-1110672>

<sup>5</sup> Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:104-10.

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> Luzatto I. et al. Management of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: a personal view. *British Journal of Haematology*, 153, 709–720

<sup>8</sup> Hillmen P. et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria *N Engl J Med* 2021;384:1028-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029073

<sup>9</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1595.htm>

się innowacyjnym mechanizmie działania na składową C3 dopełniacza, wywierając silne działanie hamujące na kaskadę C3 dopełniacza. Hamuje zarówno hemolizę wewnątrz jak i zewnątrz naczyń. 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.<sup>10</sup> W badaniach porównawczych ekulizumabu z pegcetakoplanem pacjenci otrzymujący nową terapię (inhibitor C3 - pegcetacoplan) osiągnęli poziom hemoglobiny o 53% wyższy niż chorzy leczeni ekulizumabem.<sup>6</sup> 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.<sup>6,11</sup> Korzystny efekt terapeutyczny dotyczył także wyeliminowania koniecznych wcześniej transfuzji u 85% pacjentów leczonych pegcetacoplanem w porównaniu do 15% pacjentów leczonych ekulizumabem.<sup>6</sup>

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 pegcetakoplanu w Polsce. Wśród pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia pegcetacoplanem są ciężko chorzy pacjenci, którzy pomimo stosowania dostępnego leczenia pozostają wykluczeni z aktywności życiowej/zawodowej/społecznej. Co więcej brak optymalizacji terapii wiąże się z zagrażającymi życiu epizodami zakrzepowymi. Ponadto, dzięki dogodnej, podskórnej formie podania, pegcetacoplan może być podawany samodzielnie przez pacjenta w domu, co podnosi komfort terapii (podczas gdy ekulizumab jest stosowany w postaci infuzji dożylnych trwających nawet kilka godzin co około 14 dni, istotnie utrudniając pacjentom aktywność zawodową). Podskórny sposób podawania leków jest generalnie preferowany zarówno przez pracowników służby zdrowia, jak i pacjentów; jest prostszy niż podawanie dożylnie, zmniejsza koszty opieki zdrowotnej i zużycie zasobów. Wydaje się, że PNH to jedyna choroba hematologiczna, w której pacjenci w Polsce są skazani tylko na jedną linię leczenia, co implikuje potrzebę wprowadzenia kolejnej linii leczenia, którą jest pegcetacoplan charakteryzujący się odmiennym mechanizmem działania.

### Rawulizumab w terapii atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS)

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) to ultrazadka, zagrażająca życiu choroba, w której pacjenci doświadczają nagłych i postępujących epizodów mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), spowodowanych niekontrolowaną aktywacją dopełniacza. Dominującym objawem w obrazie klinicznym jest upośledzenie 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, dotyczy również dzieci. 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, co prowadzi 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

<sup>10</sup> [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211213153802/anx\\_153802\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211213153802/anx_153802_pl.pdf)

<sup>11</sup> 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

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

W leczeniu aHUS zarejestrowane są dwa inhibitory C5 układu dopełniacza – ekulizumab i rawulizumab. Ekulizumab zmienił obraz choroby i życie pacjentów z aHUS, jednak dostępne są już bardziej innowacyjne terapie, gwarantujące poprawę jakości życia pacjentów, możliwość powrotu do aktywności zawodowej, społecznej itp. 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 aHUS refundowana jest jedynie terapia ekulizumabem, który podawany jest pacjentom co 2 tygodnie w warunkach szpitalnych we wlewie dożylnym. W efekcie życie chorych z aHUS i ich opiekunów podporządkowane jest chorobie i jej leczeniu. W związku z koniecznością codwutygodniowych wizyt w szpitalu dzieci w wieku szkolnym zmuszone są do opuszczania zajęć – tylko przez dojazdy na podanie leku tracą w skali roku około miesiąca nauki. Z kolei ich rodzice, aby im towarzyszyć, notorycznie muszą brać urlopy i zwolnienia. Dla opiekunów małych pacjentów oznacza to brak możliwości wykonywania zawodów, które wymagałyby dyspozycyjności – częste nieobecności w pracy są przyczyną braku zrozumienia ze strony pracodawców i w efekcie utraty stanowiska pracy. Każdy dojazd do szpitala na podanie leku, niejednokrotnie z odległych zakątków Polski, to również obciążenie dla całej rodziny, często dochodzi konieczność zorganizowania opieki nad pozostawionymi w domu małymi dziećmi, jak również generuje koszty finansowe związane bezpośrednio z samą podróżą. Nie mówiąc o tym, że każdy pobyt w szpitalu wiąże się z ogromnym obciążeniem psychicznym i stresem dla małego pacjenta; każde wkłucie i pękające przy tym żyły, są jak niekończąca się trauma. Każda wizyta związana z podaniem zwiększa również ryzyko infekcji wirusowej i bakteryjnej, która w przypadku chorych aHUS często kończy się potrzebą leczenia powikłań, toczniami krwi i hospitalizacjami. Co dwutygodniowe wlewy obciążają również fizycznie, u pacjentów dochodzi do częstych zapaleń ściany żyłnej i tkanek około żylnych. Personel medyczny nie jest w stanie wkłuć się, by podać lek. Część pacjentów w celu ułatwienia dokonywania wlewów ma zakładane porty naczyniowe. Niestety nie we wszystkich placówkach takie igły są dostępne, więc pacjenci są zmuszeni do zabezpieczania igieł na własną rękę. Port naczyniowy to rozwiązanie tymczasowe – może być używany przez wiele miesięcy, ale nie lat. U większości pacjentów z aHUS leczenie ma charakter przewlekły, jest stosowane do końca życia. Obecność portu to również ryzyko zakażenia i sepsy – wielu rodziców małych pacjentów żyje w ogromnym stresie obawiając się zakażenia.

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 (u dzieci <20 kg raz na 4 tygodnie), 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. 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 samych chorych, ich opiekunów 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. Zwiększenie ich aktywności zawodowej przyniesie długoterminowe korzyści systemowe w związku ze zwiększoną produktywnością, ale też pozwoli pacjentom i ich rodzinom bezpieczniej patrzeć w przyszłość. Dostęp

do mniej obciążającego leczenia przyniesie 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 chorych z AHUS nie jest kwestią wygody, lecz możliwością powrotu do normalnej aktywności szkolnej, zawodowej i społecznej.

Podsumowując: Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) jest ultraradką, zagrażającą życiu chorobą, w której pacjenci doświadczają nagłych i postępujących epizodów mikroangiopatii zakrzepowej (TMA). Manifestuje się w różnym wieku, dotyka także dzieci. Dominującym objawem w obrazie klinicznym jest upośledzenie czynności nerek. Około 20-48% pacjentów doświadcza uszkodzenia narządów pozanerkowych, co prowadzi do udarów, drgawek, zawału serca, krwotoków płucnych, czy zapalenia trzustki. W przypadku pacjentów nieleczonych, u co piątego dziecko oraz co trzeciego dorosłego dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek lub śmierci w ciągu roku od postawienia diagnozy. Aktualnie w Polsce w leczeniu aHUS refundowana jest jedynie terapia ekulizumabem, który podawany jest pacjentom co 2 tygodnie w warunkach szpitalnych we wlewie dożylnym. Leczeniu podporządkowane jest całe życie chorych i ich opiekunów/rodziców. Pacjenci w wieku szkolnym w związku z dojazdami na podanie leku tracą w roku około miesiąca nauki. Ich opiekunowie/rodzice notorycznie muszą brać urlopy i zwolnienia. Nie mówiąc o tym, że każdy pobyt w szpitalu to ogromny stres dla małego pacjenta. Polscy pacjenci nie mają dostępu do mniej obciążającego leczenia w postaci rawalizumabu, którego wlewy podawane są nie co 2 tylko co 8 tygodni. Daje to pacjentom i ich rodzinom możliwość powrotu do normalnej aktywności szkolnej, zawodowej i społecznej, a także przekłada się na znaczne oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej w postaci czterokrotnego zmniejszenia kosztów obsługi chorego, w tym kosztów wizyt, podań leku czy zaangażowania personelu medycznego.

### Tafamidis w terapii amyloidozy transtyretynowej z kardiomiopatią (ATTR-CM)

Amyloidoza transtyretynowa to rzadka choroba układowa, w której uszkodzenie narządów wynika z odkładania się pozakomórkowych złogów białka w postaci włókienek o strukturze harmonijki  $\beta$  – tj. amyloidu zbudowanego z krążących białkowych prekursorów. Fizjologicznie syntetyzowana w wątrobie transtyretyna (TTR) jest transporterem dla tyroksyny i retinolu. Nieprawidłowe sfałdowanie TTR prowadzi do amyloidogenezy. Gromadzenie się amyloidu w sercu, powoduje zaburzenie funkcjonowania komórek serca, a także nacieczenie jego struktur. Prowadzi to do powstania kardiomiopatii - choroby mięśnia sercowego prowadzącej do dysfunkcji serca i rozwoju niewydolności krążenia.<sup>12</sup>

Akumulacja amyloidu w sercu prowadzi to do powstania kardiomiopatii - choroby mięśnia sercowego, która charakteryzuje się pogrubieniem jego ścian i ich sztywnością. W wypadku kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) jest spowodowana gromadzeniem się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej miokardium włókna amyloidu. Skutkuje to stopniowym pogarszaniem funkcji rozkurczowej, a w bardziej zaawansowanych stadiach — także funkcji skurczowej, co prowadzi do powstania fenotypu kardiomiopatii przerostowej lub kardiomiopatii restrykcyjnej. W obraz kliniczny wpisane są zaburzenia rytmu serca, hypotonia, zaburzenia przewodnictwa, wady zastawkowe serca. Choroba ma progresywny charakter, nieleczona prowadzi do zgonu. Tym samym kluczowe jest wczesne jej rozpoznanie i rozpoczęcie optymalnej terapii.

W ATTR-CM wyróżnia się dwa podtypy: amyloidozę transtyretynową dziedziczną (hATTR) oraz amyloidozę transtyretynową typu dzikiego (wtATTR). Amyloidoza transtyretynowa to choroba rzadka: estymowana zapadalność w Europie na hATTR – 1/100 000, a najczęstsza postać hATTR w Europie

<sup>12</sup> Donnelly J, Hanna M. Clev Clin J 2017; 84 (suppl 3)

to Val30Met.<sup>13</sup> Występuje brak danych epidemiologicznych dla wtATTR. Aktualnie w Polsce nie ma szerokich danych epidemiologicznych, a opublikowane doniesienia ograniczają się do niewielkiej liczby przypadków ograniczonych do wysokospecjalistycznych ośrodków. Według obecnie opublikowanych doniesień, w Polsce odnotowano niewielką liczbę przypadków [od roku 2018 do programu wczesnego dostępu zostało włączonych 71 nowo zdiagnozowanych pacjentów, z których 64 wciąż kontynuuje terapię.<sup>14</sup> Pacjenci z postacią dziedziczną mają objawy, w zależności od typu mutacji, ok. 30-60 r.ż. Postać nieuwarunkowana genetycznie ATTRwt - początek objawów ok. 65 r.ż. Mediana przeżycia od rozpoznania bez leczenia przyczynowego 2,5- 3,5 roku.<sup>15</sup>

Postępowanie medyczne w kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej z kardiomiopatią (ATTR-CM) pozostaje olbrzymią, niezaspokojoną potrzebą. Jako że ATTR-CM może manifestować się jako niewydolność krążenia, przy braku dostępu do terapii przyczynowej, pacjenci z amyloidozą transtyretynową są zmuszeni do stosowania jedynie leczenia objawowego czyli leków stosowanych doleczeniu niewydolności krążenia. Takie leczenie nie tylko może być przez nich źle tolerowane, ale również nie jest skuteczne. Większość leków stosowanych w niewydolności krążenia może być szkodliwa dla pacjentów z ATTR-CM z powodu unikalnej patologii tego schorzenia. Nacieczenie serca przez włókna amyloidu pociąga za sobą odrębność w odpowiedzi na większość leków stosowanych w niewydolności serca. W szczególności w amyloidzie ATTR leki klasycznie wydłużające życie w niewydolności serca nie mają potwierdzonej skuteczności działania, co więcej mogą być szkodliwe. Inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, beta-blokery mogą być źle tolerowane, z powodu ich nasilonego działania hipotensyjnego, wówczas są przeciwwskazane. Przeciwwskazane jest stosowanie blokerów kanałów wapniowych i naporstnicy, ponieważ wiążą się nieodwracalnie z włóknami amyloidowymi, co powoduje toksyczność.<sup>16,17,18</sup> Wykazano jedynie bezpieczeństwo stosowania diuretyków pętlowych, antagonistów receptora mineralokortykoidowego, amiodaronu, natomiast te leki działają jedynie objawowo i nie poprawiają rokowania pacjentów z amyloidozą serca.<sup>19</sup>

Średni czas przeżycia pacjentów od rozpoznania choroby to 2 – 6 lat, a mediana przeżycia od rozpoznania, bez leczenia przyczynowego wynosi 2,5- 3,5 roku.<sup>20</sup> Istnieje więc pilna potrzeba zapewnienia tym pacjentom dostępu do terapii ratującej życie, w przebiegu tak ciężkiej i progresywnej choroby. Brak leczenia przyczynowego skraca przeżycie i znacząco generuje koszty wynikające z konieczności licznych hospitalizacji. Ze względu na brak istniejącego ukierunkowanego leczenia ATTR, tafamidis jest jedyną możliwą zbadaną, skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną tych pacjentów.

---

<sup>13</sup> Thibaud Damy, Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS), *European Heart Journal*, , ehz173

<sup>14</sup> Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej. 2022. <https://ippez.prowly.com/212842-amyloidoza-z-perspektywy-pacjenta> Accessed May 31. 2023 oraz PfizerCare;

<sup>15</sup> Thibaud Damy, Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS), *European Heart Journal*, , ehz173 ; *Eur Heart J*. 2015; 36(38): 2585–2594; 2016; 37(23): 1826–1834; 2017; 38(38): 2879–2887;

<sup>16</sup> Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest* 1993; 104: 618–620, doi: 10.1378/chest.104.2.618

<sup>17</sup> Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 63: 1285– 1288, doi: 10.1161/01.cir.63.6.1285

<sup>18</sup> Holcman K, Kostkiewicz M, Podolec P, Rubiś P. Cardiac amyloidosis — state-of-the-art diagnosis and emerging therapies. *Folia Cardiologica* 2019;14:616–624

<sup>19</sup> Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid

<sup>20</sup> Thibaud Damy, Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS), *European Heart Journal*, , ehz173 ; *Eur Heart J*. 2015; 36(38): 2585–2594; 2016; 37(23): 1826–1834; 2017; 38(38): 2879–2887



Polska pozostaje jednym z niewielu europejskich krajów bez dostępu do skutecznego leczenia pacjentów z chorobą rzadką - amyloidozą transtyretynową. Dostęp do skutecznego leczenia jest już zapewniony chorującym osobom z 19 krajów, takich jak: Niemcy, Luksemburg, Austria, Słowenia, Finlandia, Francja, Włochy, Belgia, Rumunia, Szwecja, Islandia, Szwajcaria, Litwa, Irlandia, Portugalia, Holandia, Norwegia, Grecja i Chorwacja. Dodatkowo, w kolejnych krajach w tym Estonia, Węgry, Hiszpania, Szkocja trwają postępowania refundacyjne, które mają na celu zwiększenie dostępności do tej terapii. Natomiast w Polsce, Wielkiej Brytanii i Dani trwają prace nad wnioskiem refundacyjnym.<sup>21</sup>

U chorych leczonych tafamidem odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności i pilnych hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby. Tafamid wiązał się z niższą śmiertelnością całkowitą niż placebo (29,5% vs. 42,9%; współczynnik ryzyka 0,70; 95% przedział ufności [CI], 0,51 do 0,96). Tafamid wiązał się z niższym wskaźnikiem hospitalizacji związanych z chorobami układu krążenia, ze współczynnikiem ryzyka względnego 0,68 (0,48 na rok vs 0,70 na rok; 95% CI, 0,56 do 0,81). Ponadto chorzy leczeni aktywnie cechowali się lepszą wydolnością fizyczną i poprawą jakości życia. W 30. miesiącu tafamid wiązał się również z niższym tempem spadku dystansu w teście 6-minutowego marszu ( $P < 0,001$ ) i niższym tempem spadku wyniku KCCQ-OS ( $P < 0,001$ ). Częstość występowania i rodzaje zdarzeń niepożądanych były podobne w obu grupach. Nie było znaczącej różnicy w bezpieczeństwie dwóch dawek tafamidu. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia, miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego, a trwałe odstawienie tafamidu lub placebo jako wynik działań niepożądanych było rzadsze w grupach otrzymujących tafamid niż w grupie placebo.<sup>22</sup> Tafamid jest pierwszą, innowacyjną i celowaną opcją leczenia dla pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Jest podawanym doustnie drobnocząsteczkowym inhibitorem dysocjacji tetrameru TTR. Tafamid wiąże z dużym powinowactwem transtyretynę w miejscu wiązania tyroksyny selektywnie hamując dysocjację tetramerów transtyretyny do monomerów, przez co hamuje tworzenie się włókien amyloidu, co zatrzymuje progresję choroby.<sup>23</sup> Tafamid znalazł swoje miejsce w aktualnych zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) w klasie zaleceń I, co oznacza, że jest on jednoznacznie zalecany w grupie pacjentów z amyloidozą transtyretynową serca, jako leczenie przyczynowe poprawiające rokowanie w tej niezwykle szczególnej grupie chorych.<sup>24</sup> Bezpieczeństwo leku tafamid zostało również potwierdzone przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, który stwierdził, że „profil bezpieczeństwa megluminianu tafamidu stosowanego w ramach badania klinicznego ATTR-ACT jest porównywalny z placebo”.<sup>25</sup> Umożliwienie dostępu pacjentom w Polsce, do leczenia przyczynowego, jest pierwszą realną szansą na wydłużenie życia pacjentów z sercową postacią ATTR. Aktualnie w Polsce, pacjenci nie mają dostępnej do jakiegokolwiek

---

<sup>21</sup> Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej. 2022. <https://ippep.prowly.com/212842-amyloidoza-z-perspektywy-pacjenta> Accessed May 31. 2023

<sup>22</sup> Maurer MS, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018; 379(11): 1007–1016, doi:10.1056/NEJMoa1805689.

<sup>23</sup> Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 519-26.

<sup>24</sup> McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 14; PMID: 34447992

<sup>25</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2021 z dnia 20 grudnia 2021 roku w sprawie oceny leku Vyndaqel (tafamidum) w ramach programu lekowego „Leczenie tafamidem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10 E85)”. AOTMiT, 2021.

terapii przyczynowej w przebiegu tej choroby. Od kilku lat pacjenci apelują do Ministra Zdrowia o refundację tafamidisu. „Mając ten lek mogę pracować, a co najważniejsze żyć” – mówi Zbigniew Pawłowski, który od kilku lat ma zdiagnozowaną amyloidozę serca, Prezes Stowarzyszenia Pacjentów z Amyloidozą. „Najpierw zauważyłem, że szybko się męczę, pojawia się duszność wysiłkowa, obrzęki obwodowe, zaburzenia rytmu serca i niewydolność krążenia. Trzykrotnie byłem na oddziale neurologicznym w szpitalu, gdzie postawiono diagnozę: polineuropatia o nieustalonej przyczynie. Pojawiły się jednak zaburzenia żołądkowe, chudnięcie; kolejny lekarz, u którego szukałem diagnozy, połączył objawy w całość, zalecił jeszcze jedno badanie, a później dokładniejszą diagnostykę. Udało się postawić prawidłową diagnozę: dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z kardiomiopatią. Skierowano mnie na oddział kardiologiczny. Okazało się, że serce jest uszkodzone. W moim przypadku amyloid „przykleja się” nie tylko do komórek układu nerwowego (stąd problemy z chodzeniem i polineuropatia), ale także do serca. Zostałem zakwalifikowany do podwójnego przeszczepu: serca i wątroby”.

### Asfotaza alfa pierwszą i jedyną terapią dla pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą (HPP)

Hipofosfatazja (w skrócie HPP) to ultraradka, uwarunkowana genetycznie, postępująca i zagrażająca zdrowiu i życiu choroba należąca do grupy chorób metabolicznych, związanych z zaburzeniami mineralizacji kości. U jej podłoża leży deficyt ważnego enzymu, nieswoistej tkankowej fosfatazy alkalicznej (ALP). Choroba prowadzi do szeregu zróżnicowanych objawów, przy czym wcześniejsza postać HPP determinuje zwykle jej cięższy przebieg. Występuje sześć postaci klinicznych hipofosfatazji. Najcięższą jest zagrażająca życiu postać perinatalna, w której objawy pojawiają się do 4 tyg. od urodzenia. Charakteryzuje się głęboką hipomineralizacją kości i deformacją szkieletu, prowadząc do przedwczesnego zgonu pacjenta jeszcze w łonie matki lub od razu po porodzie. Z kolei postać niemowlęca jest rozpoznawana w okresie od 4 tygodni do 6 miesiąca życia. Wiąże się ona również z ciężkim przebiegiem choroby – przeżycie pacjentów w pierwszym roku życia wynosi ok. 47 proc., podczas gdy do 7. roku życia dożywa jedynie 27 proc. chorych. Wysoka śmiertelność spowodowana jest przede wszystkim deformacjami szkieletu, w tym głównie klatki piersiowej oraz niewydolnością oddechową. U chorych, którzy przeżyli pierwsze lata życia występuje znaczna liczba powikłań i często konieczność stosowania wentylacji inwazyjnej. Objawy to: demineralizacja szkieletu (o postępującym charakterze), opóźniony wzrost, niedostateczny przyrost masy ciała, deformacja szkieletu, krzywica, drgawki, kraniosynostoza. Objawy hipofosfatazji w postaci dziecięcej są bardzo zróżnicowane. Obejmują wiele objawów kostnych, takich jak krzywica lub osteomalacja. Chorzy z HPP doświadczają anomalii stomatologicznych, objawów reumatologicznych czy powikłań ze strony układu mięśniowego i oddechowego, a także nerkowej manifestacji choroby. W przebiegu choroby często pojawia się przewlekły ból i osłabienie mięśni. W zasadzie życie pacjentów przez cały czas wiąże się z ogromnym bólem, stąd chorzy muszą zażywać bardzo silne leki przeciwbólowe. Ponadto u pacjentów obserwuje się nawracające złamania, przedwczesną utratę zębów, deformacje kości, zmiany krzywiczne w kościach długich, trudności w poruszaniu się, a także zahamowanie wzrostu i opóźniony rozwój motoryczny. Hipofosfatazja powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, wynikające z wieloukładowej specyfiki choroby, a także obciążenie społeczne i ekonomiczne, związane z opieką nad chorymi. HPP w postaciach o wczesnym początku wiąże się z wysoką śmiertelnością. U chorych z HPP o początku w wieku dziecięcym objawy choroby stanowiące największe obciążenie to niepełnosprawność funkcjonalna oraz ból, które uniemożliwiają uczestnictwo w aktywnościach, takich jak zabawa z przyjaciółmi czy uczęszczanie do szkoły. Nawet jedna trzecia dzieci z HPP porusza się na wózku inwalidzkim. Dodatkowo, samopoczucie emocjonalne pogarsza się w miarę wzrostu świadomości

choroby. W takich sytuacjach odnotowuje się u chorych lęk lub depresję. Dorośli z HPP o początku w wieku dziecięcym często nie są zdolni do pracy, co spowodowane jest problemami z poruszaniem się, a także koniecznością przebycia wielu zabiegów chirurgicznych. Problemem jest również to, że to ultrazadka choroba, brakuje wiedzy na jej temat, również lekarze pierwszego kontaktu boją się leczyć takich chorych. Pacjenci w obawie przed złamaniami często zamykają się w sobie, nie chcą wychodzić z domu, boją się, że zostaną skazani na wózek inwalidzki, a tym samym będą zmuszeni korzystać z wsparcia innych osób. Kolejnym problemem jest uzębienie – zęby są łamliwe, ruszają się, wypadają, to powoduje ogromny dyskomfort, wstyd. Pacjenci wymagają częstych hospitalizacji, operacji, chirurgicznych, konsultacji ortopedycznych, sprzętu medycznego (wózki, kule, respiratory, wąsy tlenowe), zabiegów stomatologicznych. Zastosowanie leczenia zatrzymałoby rozwój choroby, a tym samym pomogłoby w uniknięciu niepełnosprawności. Istotnym zagadnieniem jest związane z chorobą obciążenie opiekunów chorych z HPP. Choroba w sposób znaczny wpływa na emocjonalne aspekty życia całej rodziny. Obejmuje obciążenie emocjonalne wynikające z wysokiego ryzyka przedwczesnej śmierci chorego oraz trudności w zaakceptowaniu przez rodziców stanu dziecka. Ponadto, opiekunowie przebywają wiele dni w szpitalach wraz z chorym dzieckiem, co powoduje absencję w pracy, a w wielu przypadkach wymusza całkowite zrezygnowanie z aktywności zawodowej.

Dokładne dane na temat rozpowszechnienia HPP w populacji nie są znane. Dane epidemiologiczne wskazują, że wynosi ono od 1/100 000 do 1/900 000 żywych urodzeń, przy czym szacunkowa częstość występowania ciężkiej hipofosfatazji w populacji europejskiej wynosi około 1:300 000, przy czym dzieci stanowią 42-45 proc. chorych. Jak wynika z danych fundacji Hypogenek, która skupia chorych z HPP, w Polsce mamy zdiagnozowanych ok. 20 pacjentów. Rozpoznanie HPP można w pierwszej kolejności postawić na podstawie obecności objawów klinicznych (m.in. szkieletowych, mięśniowych, stomatologicznych), wywiadu rodzinnego, badań biochemicznych oraz radiologicznych. Głównym czynnikiem pozwalającym na zdiagnozowanie tej choroby jest określenie poziomów biomarkerów. Podstawę diagnostyki stanowi pomiar aktywności ALP (fosfatazy alkalicznej) w surowicy. Jest to czuły test przesiewowy wykonywany w kierunku wykrycia HPP. Badania genetyczne genu ALPL może posłużyć postawieniu diagnozy w niepewnych przypadkach lub potwierdzeniu diagnozy HPP.

W Polsce podstawą leczenia objawowego jest leczenie bólu, stosowanie preparatów wapnia, witaminy D i K oraz bisfosfonianów w połączeniu z rehabilitacją, zabiegami chirurgicznymi i ortopedycznymi. W przypadku niemowląt z deformacjami klatki piersiowej stosowana jest także mechaniczna wentylacja. Należy jednak zauważyć, że niewłaściwie prowadzona opieka lub błędna diagnoza mogą prowadzić do zaostrzenia choroby. Błędnie przepisywane bisfosfoniany mogą zwiększać ryzyko atypowych złamań i nasilać powikłania kostne. Sterydy przepisywane w związku z przewlekłym bólem mogą pogarszać łamliwość kości i prowadzić do dalszego osłabienia mięśni, a opioidy zmniejszać gęstość kości i prowadzić do uzależnienia, jednocześnie powodując zaburzenia hormonalne i zwiększając ryzyko upadków z powodu sedacji i zawrotów głowy.

Asfotaza alfa to pierwsza i jedyna długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza zarejestrowana w leczeniu objawów kostnych choroby u pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą. To przełomowa terapia, która przynosi realną zmianę standardu terapeutycznego dla pacjentów, w przypadku których do tej pory nie było dostępne żadne aktywne leczenie. W 2015 roku asfotaza alfa została zatwierdzona dla stosowania u pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą. Preparat podawany jest jako iniekcja podskórna. Terapia asfotazą alfa istotnie wydłuża przeżycie pacjentów z perinatalną i niemowlęcą postacią choroby, a także uniezależnienia pacjentów od mechanicznego wspomaganie oddychania. W przypadku pacjentów nieleczonych z perinatalną i niemowlęcą HPP historycznie ok. ¼ dzieci dożywała 5 roku życia. Leczenie asfotazą alfa daje spektakularne efekty - zwiększa 5-letnie przeżycie

pacjentów do blisko 85 proc. Wśród pacjentów z postacią dziecięcą choroby, asfotaza alfa pozwala na poprawę mineralizacji kości, a co za tym idzie poprawę objawów kostnych, rozwoju somatycznego (wzrostu, masy ciała) i psychoruchowego, a także poprawę jakości życia pacjentów, w tym w związku z redukcją odczuwanego bólu. Leczenie zastępczą terapią enzymatyczną przyczynia się do aktywizacji dzieci, istotnej poprawy w zakresie samodzielnego poruszania się, wykonywania codziennych czynności, co może przełożyć się także na aktywizację zawodową i społeczną rodzin i opiekunów pacjentów dotkniętych HPP. Leczenie może ograniczyć liczbę złamań, a w przyszłości chory może uniknąć rozwoju niepełnosprawności, a tym samym nie będzie musiał korzystać z wózka inwalidzkiego.

Podsumowując: Hipofosfatazja jest ultrarzadką chorobą o podłożu genetycznym, charakteryzującą się zaburzeniem mineralizacji kości. U jej podłoża leży deficyt ważnego enzymu, nieswoistej tkankowej fosfatazy alkalicznej (ALP). Część dzieci z HPP umiera tuż po urodzeniu. Przeżycie pacjentów w pierwszym roku życia wynosi ok. 47 proc., podczas gdy do 7. roku życia dożywa jedynie 27 proc. chorych. Wysoka śmiertelność spowodowana jest przede wszystkim deformacjami szkieletu, w tym głównie klatki piersiowej oraz niewydolnością oddechową. U chorych, którzy przeżyli pierwsze lata życia występuje znaczna liczba powikłań i często konieczność stosowania wentylacji inwazyjnej. Nawet co trzeci chory jest osobą niepełnosprawną, poruszającą się na wózku. Choroba w znaczący sposób obciąża opiekunów (wielokrotne pobyty w szpitalu powodują absencję w pracy lub konieczność rezygnacji z niej) oraz wpływa na emocjonalne aspekty życia całej rodziny. Aktualnie polscy pacjenci mają dostęp wyłącznie do leczenia objawowego, tj. terapii przeciwbólowej (często obciążającej organizm), zabiegów ortopedycznych i chirurgicznych czy suplementacji witaminami. Asfotaza alfa to pierwsza i jedyna długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza zarejestrowana w leczeniu objawów kostnych choroby u pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą. Leczenie daje spektakularne efekty: zwiększa 5-letnie przeżycie pacjentów do blisko 85% i poprawia jakość życia – leczone dzieci z HPP mogą funkcjonować jak ich rówieśnicy. W Polsce terapia nie jest objęta refundacją.

### Sebelipaza alfa jako enzymatyczna terapia zastępcza dla pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej 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 skutkuje uszkodzeniem 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). Jest to rzadka, progresywna, zagrażająca życiu choroba wieloukładowa, wywołana defektem genetycznym powodującym znaczne zmniejszenie lub całkowity brak aktywności ważnego enzymu, lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL). 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 spichrzenia 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 jej świadomość, u wielu chorych LAL-D pozostaje nierozpoznana lub błędnie diagnozowana. Diagnostyka polega na badaniu aktywności enzymu LAL w suchej kropli krwi, w celu potwierdzenia rozpoznania wykonuje 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 miażdżyca 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 jej zwłóknienia, marskości i niewydolności. 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 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 bardziej powszechnymi schorzeniami. Należy także pamiętać, że choroba wywiera ogromnie destrukcyjny wpływ na całą rodzinę w przypadku zgonu dziecka z powodu wczesnej, ciężkiej, niemowlęcej postaci LAL-D.

Elementarnym 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 nie zapobiega to postępowi choroby. U pacjentów z LAL-D podejmowano próby przeszczepienia komórek krwiotwórczych, lecz procedura w tym przypadku wiąże się z dużą chorobowością i śmiertelnością. 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 stężenia 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. Zastępuje brakujący enzym, wpływa na poprawę istniejących objawów i minimalizuje dalsze zaburzenia związane z chorobą poprzez zatrzymanie jej postępu. 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 tym zakresie – 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%. Ponadto leczenie sebelipazą prowadzi do poprawy wzrostu, rozwoju i stanu odżywienia dzieci z LAL-D. W grupie pacjentów z deficytem LAL o późnym początku leczenie skutkuje normalizacją objętości wątroby i śledziony i poprawą ich funkcjonowania, normalizacją aktywności aminotransferazy alaninowej oraz istotną poprawą parametrów gospodarki lipidowej. Sebelipaza alfa wpływa korzystnie na metabolizm lipidów i obniża aktywności markerów uszkodzenia wątroby. 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.

Podsumowując: LAL-D jest ultraradką, progresywną, zagrażającą życiu chorobą wieloukładową, wywołaną defektem genetycznym powodującym znaczne zmniejszenie lub całkowity brak aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL). 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. 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. 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.

## Terapie farmakologiczne stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) należy do kategorii schorzeń rzadkich, dotyka głównie ludzi młodych, między 20. a 40. rokiem życia, w tym częściej kobiet.<sup>26,27</sup> Jest to ciężka, podstępna i groźna choroba, która bez leczenia zwiększa ryzyko przedwczesnej śmierci, dlatego tak ważne jest możliwie jak najszybsze jej rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniej terapii. Obecnie w leczeniu TNP są stosowane doustne, dożylnie i wziewne leki, które rozkurczają tętniczki płucne, łagodzą objawy kliniczne i poprawiają jakość życia chorych oraz wydłużają czas przeżycia. Dzięki postępom w farmakoterapii pacjenci mogą wrócić do aktywności, wcześniej znacznie ograniczonej przez chorobę.<sup>28</sup>

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) jest ciągle zbyt późno rozpoznawane. Aktualnie na świecie, z uwagi na nieswoiste objawy (szybkie męczenie się podczas wysiłku/duszność wysiłkowa), ma miejsce

---

<sup>26</sup> Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. (2018) Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 5492.

<sup>27</sup> Kopec G, Kurzyna M, Torbicki A. (2020) Characterization of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL).

<sup>28</sup> Knap K. (2017) Nadciśnienie płucne. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-ukladu-krazenia/choroby/156327,nadcisn...> (6.8.2019).

opóźnienie diagnozy TNP o 2-4 lat. Późne włączenie terapii w tej śmiertelnej chorobie zasadniczo pogarsza rokowanie. W Polsce w programie Lekowym B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” istnieją ograniczenia dotyczące stosowania: Inicjująco terapii dwulekowej dla pacjentów w II i III klasie czynnościowej wg. WHO (ERA + PDE5i); możliwości sekwencyjnego stosowania trójlekowej terapii doustnej u pacjentów w klasie czynnościowej II wg WHO; macytentanu we wszystkich terapiach trójlekowych. W przyszłości, po rejestracji, mamy nadzieję, że pacjenci będą mogli skorzystać z nowego leku doustnego, który zawiera w jednej tabletkie dwie substancje czynne (ERA+PDE5i), co powinno poprawić u chorych zgodność stosowania leku z zaleceniami. Poprawa dostępu lekarzy POZ do badań diagnostycznych i przyspieszenie rozpoznania TNP mogłaby dodatkowo, w znaczący sposób poprawić rokowanie u pacjentów TNP.

### Ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem (I+V) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową

Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (chronic lymphocytic leukemia (CLL)) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarniczych (non-Hodgkin lymphomas/NHL), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptozy. Współczynnik zachorowalności na PBL wynosi 4,2 / 100 tys. na rok. Zachorowalność na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 wynosiła 2023. Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane, przybliżona zachorowalność roczna na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi około 1367. Zaburzenia cytogenetyczne występują u ponad 80% pacjentów przy rozpoznaniu PBL. Najczęściej, u około 55% pacjentów występuje delecja 13q14, głównie ze zmutowaną konfiguracją IgHV. Natomiast najrzadziej u pacjentów występuje delecja 17p, zwykle z postacią niezmutowaną IGTVH), stwierdza się ją u około 7% pacjentów przy rozpoznaniu choroby. Częstość występowania delecji 17p zwiększa się do 30–40% wraz z progresją PBL. Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat. Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są zakażenia (~50% chorych), zwykle zapalenie płuc i sepsa; inne przyczyny to krwotoki i wyniszczenie. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.<sup>29</sup>

Ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem (I+V) jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Terapia I+V została zarejestrowana przez EMA w sierpniu 2022r. i jest pierwszą i jedyną terapią ograniczoną w czasie z wykorzystaniem inhibitora BTKi. Terapia I+V jest w pełni doustną terapią, stosowaną przez okres 15 miesięcy, podawaną raz dziennie (15 mies. IBR+12 VENE). Ibrutynib i wenetoklaks mają odmienne, uzupełniające się mechanizmy działania, które działają synergistycznie, charakteryzując się wysoką skutecznością leczenia przy jednoczesnym dobrze tolerowanym profilu bezpieczeństwa. I+V wykazuje wysoką skuteczność kliniczną niezależnie od występowania czynników genetycznych (del/mut/uIGHV) czy kondycji fizycznej, a osiągnięta odpowiedź na leczenie jest długotrwała. Terapia I+V stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów z PBL w 1 linii leczenia. Szczególnie u pacjentów w bez

<sup>29</sup> „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)” Analiza weryfikacyjna AOTMiT 2022 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP_REOPTR.pdf)

czynników ryzyka i w lepszym stanie zdrowia, gdyż obecnie w tej grupie, pacjenci mogą jedynie z mniej skutecznej chemioimmunoterapii (FCR, BR).

## Wenetoklaks z obinutuzumabem w pierwszej linii terapii dla pacjentów „unfit” z przewlekłą białaczką limfocytową

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest wolno postępującym nowotworem krwi, powstającym w wyniku mutacji komórki z jednego rodzaju limfocytów, zwanych limfocytami B. Jest najczęstszą postacią białaczki i odpowiada za około jedną trzecią nowych rozpoznań białaczek w UE. PBL jest uważana za chorobę nieuleczalną i staje się trudniejsza do leczenia za każdym razem, gdy nawraca. Od kilku lat sytuacja pacjentów hematoonkologicznych ulega sukcesywnej poprawie. Ostatnie lata to czas dużych zmian w dostępie do leczenia dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, dzięki staraniom Konsultant Krajowej, a także Ministerstwa Zdrowia. Jesienią 2021 pacjenci otrzymali dostęp do leczenia celowanego określonego w czasie w 1 linii, w tym roku od 1 stycznia do refundacji weszła kolejna grupa leków a programy lekowe dla pacjentów z PBL zostały połączone w jeden. Szczególnie ważny jest dostęp do nowoczesnych terapii w 1 linii. Aktualnie w przypadku terapii określonej w czasie, dostęp do terapii celowanych mają tylko pacjenci „unfit” (z chorobami współistniejącymi). Pacjenci „zdrowsi” muszą być leczeni immunochemioterapią lub część pacjentów, którzy mają cechy wysokiego ryzyka (del 17p/mutacja TP53, niezmutowany status IGHV) może być leczonych terapiami celowanymi ale podawanymi w sposób ciągły, czyli do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W najnowszych wytycznych najważniejszych organizacji i ośrodków onkologicznych w Europie (Francja i Niemcy) i w Stanach Zjednoczonych (NCCN) dotyczących terapii przewlekłej białaczki limfocytowej usunięto kryterium „fit/unfit” z procesu decyzji o wyborze terapii. Preferowanym leczeniem u wszystkich pacjentów z PBL są schematy oparte o terapie celowane, nie zaś immunochemioterapię. Około 40% pacjentów z PBL to pacjenci tzw. „fit”, czyli bez chorób współistniejących, którzy obecnie nie mają dostępu do schematów określonych w czasie. Połowa z nich, (tj. ok 20% z wszystkich pacjentów wymagających terapii 1. Linii) to osoby bez niekorzystnych czynników rokowniczych, które na ten moment w ogóle nie mają dostępu do terapii celowanych i są skazane na immunochemioterapię. Większość pacjentów z PBL to osoby starsze, jednak sporą grupę stanowią też osoby młodsze, które są czynne zawodowo i spełniają się społecznie, rodzinie. Takie osoby powinny mieć możliwość otrzymania skutecznego leczenia, które jak najszybciej pozwoli im wrócić do „normalnego” życia: aktywności zawodowej, społecznej, rodzinnej. Po skończeniu przyjmowania nowoczesnej terapii określonej w czasie pacjent wraca do życia, do rodziny, do pracy i nie jest skazany na częste wizyty w szpitalu. Pacjent odbywa wizyty kontrolne raz na kilka miesięcy. W dobie medycyny personalizowanej, ważne jest żeby pacjent, świadomy plusów i minusów wynikających z różnych dostępnych terapii, mógł wspólnie z lekarzem wybrać terapię skrojoną jak najlepiej pod jego stan zdrowia, potrzeby i tryb życia. Badania pokazują, że wśród pacjentów rośnie świadomość w zakresie tego, że nie muszą być skazani na chemioterapię lub ciągle przyjmowanie leczenia, a mają alternatywę w postaci nowoczesnych terapii celowanych określonych w czasie. W USA w ostatnim roku przeprowadzono kilka badań, które pokazują co jest istotne dla pacjentów z PBL w procesie terapeutycznym i co może pomóc w podejmowaniu wspólnych decyzji przy wyborze rodzaju terapii. ASSOCIATION OF COMMUNITY CANCER CENTERS w USA przeprowadziło badanie pt.: „PBL: Czy mówimy tym samym językiem?”. Badanie to odnosiło się do preferencji pacjentów przy rozważaniu wyboru opcji leczenia. Określony czas terapii (FTD) był drugim co do kolejności kryterium przy rozważaniu opcji leczenia przez pacjentów. Opcja terapii celowanej (non-Chemotherapy) również znalazła się wysoko w rankingu preferencji. Drugie badanie przedstawione podczas ASH 2022 pokazało, że respondenci traktowali priorytetowo przeżycie wolne od progresji, a wyniki potwierdzone testami



MRD były najważniejszym czynnikiem wpływającym na preferencje dotyczące leczenia. To badanie potwierdziło też konkluzję poprzedniego badania, że pacjenci preferują terapię o określonym czasie trwania niż terapię przyjmowane do progresji. Co więcej, wśród ankietowanych, terapia doustna była bardziej preferowana niż terapia dożylna.

Znając korzyści i zagrożenia różnych terapii, chcą podejmować decyzję, które najlepiej sprawdzą się w ich przypadku. Określony czas trwania leczenia niesie ze sobą korzyści dla pacjenta: Po zakończeniu leczenia, pozostający w remisji pacjent nie jest narażony na ekspozycję na lek a tym samym zminimalizowane zostają działania niepożądane, nieodłącznie związane z każdą terapią; Zakończenie terapii zmniejsza ryzyko potencjalnych interakcji lekowych; Krótsza terapia może zmniejszyć prawdopodobieństwo powstania oporności na leczenie i umożliwić powtórne zastosowanie leku w przypadku nawrotu; Pacjent z góry wie ile będzie trwało jego leczenie, więc może planować kolejne miesiące wolne od przyjmowania leków. Z perspektywy systemowej terapię określoną w czasie pozwalają dokładniej zaplanować wydatki w systemie, bo koszty terapii są przewidywalne i określone w czasie. Oszczędność związana z odsunięciem w czasie konieczności wdrożenia kolejnych linii leczenia lub z eliminacją takiej konieczności z uwagi długi czas trwania odpowiedzi na leczenie. Ograniczenie procesów administracyjnych związanych z leczeniem w programach lekowych. Oszczędność czasu związana z mniejszą częstotliwością wizyt pacjenta po zakończeniu leczenia (wizyty kontrolne co 3-6 miesięcy) niż w przypadku terapii bezterminowych, w których pacjent musi pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza (min. co 3 mies.). W dłuższej perspektywie krótkoterminowe/określone w czasie stosowanie terapii PBL zmniejsza obciążenie szpitali i poradni hematologicznych.

W przewlekłej białaczce limfocytowej przyszłością jest leczenie wolne od immunochemioterapii. Wynika to z dużych zmian w leczeniu PBL, gdzie z jednej strony immunochemioterapia nie jest już podstawową opcją terapeutyczną i sięgamy po nią bardzo rzadko, a z drugiej strony pojawiły się terapie celowane. Szczególnie jedna z nich – terapia schematem wenetoklaks + obinutuzumab – po ostatnich badaniach III fazy GAIA-CLL13 wydaje się terapią uniwersalną. Dlaczego? Dotychczas leczenie wenetoklaks + obinutuzumab w I linii było zarezerwowane dla pacjentów, którzy mieli gorszą wydolność, czyli wskaźnik chorób współistniejących CIRS (cumulative illness rating scale) wyższy niż 6 pkt lub nie kwalifikowali się do immunochemioterapii w pełnych dawkach. Wyniki badania CLL13, które zostały ostatnio przedstawione w prestiżowym „The New England Journal of Medicine”, gdzie publikuje się opracowania, które zmieniają standard leczenia, wykazały, że schemat wenetoklaks + obinutuzumab zarezerwowany dla grupy pacjentów starszych, a oferowany pacjentom młodszym jest w stosunku do immunochemioterapii bardzo skuteczny. Również wyniki badania CLL-14 pokazały, że skuteczność chlorambucylu stosowanego z obinutuzumabem (CLB + OBI) w porównaniu z immunochemioterapią jest dużo większa, przy czym nie dodajemy tej części chemioterapeutycznej. Biorąc pod uwagę te dwa rejestracyjne badania CLL-14 i CLL 13, schemat wenetoklaks + obinutuzumab jest optymalną opcją dla szerokiej populacji pacjentów kwalifikowanych do leczenia w pierwszej linii. Schemat leczenia preparatem wenetoklaks, opisany w najnowszych rekomendacjach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) uwzględnia bardzo szeroką grupę pacjentów. Jakie są zalety tego schematu w porównaniu z obecnie stosowanymi w terapii polskich pacjentów? Możemy powiedzieć, że mamy dostępność do terapii zgodnie ze schematem CLL-14 i możemy stosować wenetoklaks + obinutuzumab dla większej grupy pacjentów z CIRS powyżej 6 pkt. Natomiast rzeczywiście w przypadku pacjentów młodszych mamy duży problem. Aktualnie pacjentów wysokiego ryzyka cytogenetycznego kwalifikujemy do terapii inhibitorami BTK – zarówno ibrutinibem, jak i acalabrutinibem. Natomiast w przypadku pacjentów lepiej rokujących, tych młodszych, takiej opcji niestety nie mamy i do tej pory kwalifikowaliśmy ich do intensywnej immunochemioterapii (FCR).

W ostatnim czasie, czyli w latach pandemicznych, zmniejszyło się jednak stosowanie aż tak intensywnego leczenia. Częściej zdecydowano się stosować schemat bendamustyna i rytuksymab, który jest starszym schematem immunochemioterapii. W związku z tym mamy dużą potrzebę rozszerzenia dostępności dla pacjentów młodszych, którzy dotychczas kwalifikowani byli do immunochemioterapii, a mają lepsze czynniki rokownicze. Argumentem, który dodatkowo wydaje się bardzo istotnym, jest bezpieczeństwo terapii wenetoklaks + obinutuzumab, gdzie wykazano prawie dwukrotnie rzadsze występowanie drugich pierwotnych nowotworów. Myślę, że ma to kluczowe znaczenie. Nawet gdyby skuteczność terapii była porównywalna w grupach dobrego rokowania, już sam fakt, że pacjenci są w większym stopniu zabezpieczeni przed występowaniem drugich pierwotnych nowotworów, jest wystarczającym powodem, żeby nie stosować immunochemioterapii w I linii leczenia. Zwłaszcza mając na względzie to, że mamy do czynienia z osobami młodymi, u których czas do możliwej ewolucji klonalnej czy też do powstania drugiego pierwotnego nowotworu jest stosunkowo duży. Inaczej mówiąc, większe jest narażenie osoby młodszej niż osoby starszej, przed którą są jeszcze 2–3 lata życia i dla której czas do powstania drugiego pierwotnego nowotworu może okazać się nawet za krótki.

Płatnik – wiedząc, że leczenie jest ograniczone w czasie, jak choćby w przypadku schematu wenetoklaks + obinutuzumab, gdzie trwa ono jeden rok – może dużo łatwiej policzyć koszty związane z przyjazdem pacjenta do ośrodka i wie, ile będzie kosztowało jego leczenie. Potrafi ustalić, jak często pacjent będzie korzystał z systemu, który jest przeciążony, i w którym brakuje lekarzy specjalistów. Dlatego bardzo pożądane jest każde nowoczesne leczenie, które odciąża oddziały hematologiczne i zmniejsza liczbę hospitalizacji. Co do korzyści, jakie odniesie pacjent, jest to sprawa bardzo indywidualna i do tego indywidualnego podejścia dążymy. Na pewno dobrą sytuacją, którą mamy, jest możliwość przedyskutowania z pacjentem wyboru optymalnej dla niego terapii. Część pacjentów będzie na przykład preferowała roczny okres leczenia, część będzie wolała terapię tabletkami, ale która jest dokonywana w sposób ciągły. Również dla niektórych pacjentów bardzo istotna będzie logistyka terapii. Jeśli bowiem pacjent musi przyjeżdżać 200 km do ośrodka raz w miesiącu, a na początku terapii nawet częściej, to nie zawsze takie leczenie jest dla niego najlepszym rozwiązaniem. Dlatego woli na przykład otrzymywać dłuższe leczenie i na przykład co trzy miesiące dostawać leki doustne. Natomiast przyszłość jest taka, że pacjenci będą otrzymywali dwie grupy bardzo nowoczesnych leków, czyli zarówno wenetoklaks, jak i inhibitory BTK właśnie w sposób ograniczony w czasie. Myślę, że to jest najważniejsze. Te terapie, które teraz mamy, są pewnym krokiem do całkowitego odejścia od terapii ograniczonych w czasie w kontekście użycia przeciwciał monoklonalnych. To jednak jest sprawa przyszłości. Obecnie mamy do wyboru albo terapię doustną, które są podawane w sposób ciągły, co oczywiście generuje większe ryzyko infekcji, bo terapia podawana w sposób ciągły nie tylko hamuje klon komórek białczkowych, ale również wpływa na odporność, i to jest też kolejny element, który bierzemy pod uwagę. Natomiast terapia ograniczona w czasie jest wygodna z tym bardzo ważnym okresem po leczeniu, który wymaga tylko obserwacji. Jest też dla wielu pacjentów najważniejszy element terapii, aby móc po pewnym czasie powiedzieć – pamiętam, że mam chorobę, ale nie daje ona żadnych objawów i mogę normalnie funkcjonować w społeczeństwie. Należy dążyć do tego, żeby ta niewielka populacja pacjentów, która jeszcze nie otrzymuje optymalnego leczenia, miała jak najszybszy dostęp do terapii wolnych od immunochemioterapii. Najważniejsze jest to, że już możemy o immunochemioterapii w tej chorobie zapomnieć. To też pokazuje, jaki jest kierunek terapii przyszłości, w którym jako opcje terapeutyczne będą wchodziły kolejne grupy terapeutyków, zarówno inhibitorów BTK, jak i inhibitorów BCL-2. Ważne jest, aby w przyszłości dostępne było połączenie tych dwóch grup leków, co optymalnie uzupełniałoby opcje terapeutyczne.



EGFR<sup>31</sup>. Amiwantamab jest jedyną zarejestrowaną terapią ukierunkowaną na insercje w eksonie 20 genu EGFR. Lek jest rekomendowany w najnowszych europejskich i amerykańskich wytycznych: ESMO (2023) oraz NCCN (2022).

Wyniki badania rejestracyjnego CHRYSALIS pokazują, że amiwantamab może zaspokoić krytyczną niezaspokojoną potrzebę i zapewnić pacjentom istotną korzyść kliniczną. Zostało to również dostrzeżone przez FDA, która nadała status terapii przełomowej w tym wskazaniu (breakthrough therapy designation).

Insercja w eksonie20 genu EGFR jest ultraradką mutacją. Odsetek pacjentów to 5-10% wszystkich mutacji EGFR<sup>32</sup>. Należy podkreślić, że kluczową rolę do wykrywania tej ultraradkiej mutacji jest zaawansowana diagnostyka molekularna oparta na sekwencjonowaniu następczej generacji (NGS), która zapewnia odpowiednią dokładność.

### Daratumumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (1L DRd) w terapii dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytowy, ang. plasma cell myeloma, PCM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Nowotwór ten charakteryzuje się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe). Najbardziej typową manifestacją kliniczną szpiczaka są bóle kostne obecne u 60–70% chorych w czasie rozpoznania, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. kompresyjne złamania kręgosłupa). Bóle kostne najczęściej zlokalizowane są w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa, rzadziej w czaszce i kościach długich. Pozostałe najczęściej występujące objawy to: niedokrwistość (u ok. 60–70% chorych), niewydolność nerek (u ok. 30% pacjentów w chwili rozpoznania szpiczaka, później do 50%), hiperkalcemia i jej następstwa (u ok.10–20% chorych) i nawracające zakażenia bakteryjne występujące nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej. Niespecyficzność objawów klinicznych jest przyczyną częstych rozpoznań szpiczaka w bardzo zaawansowanym stadium. W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1 600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000). Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki

---

<sup>31</sup> Girard N, Bazhenova L, Minchom A, Ou SI, Gadgeel SM, Trigo J, et al. Comparative clinical outcomes for patients with NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. Abstract presented at: World Conference on Lung Cancer Annual Meeting; January 29, 2021; Singapore

<sup>32</sup> Sai-Hong I, Jin-Liarn H, et al. Distribution and Detectability of EGFR Exon 20 Insertion Variants in NSCLC, Journal of Thoracic Oncology, February 01, 2023.

wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się szpiczaka mnogiego dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat. Chorzy z objawowym, postępującym szpiczakiem plazmocytowym bez leczenia żyją krócej niż 1 rok. Wyróżnia się wiele klinicznych i laboratoryjnych czynników rokowniczych. Uszkodzenie nerek, które występuje nawet u 50% chorych na szpiczaka jest ważnym czynnikiem ryzyka, determinującym krótszy czas przeżycia w tej chorobie. Za najbardziej istotny parametr, mogący wpływać na wybór terapii, uznaje się obecność niektórych anomalii cytogenetycznych.<sup>33</sup>

Daratumumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (1L DRd) jest wskazany u dorosłych ( $\geq 18$  lat) pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Schemat DRd jest przełomowym schematem w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego i odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną dla chorych na szpiczaka plazmocytozowego, którzy nie mają dostępu do najbardziej innowacyjnego leczenia. Schemat rekomendowany DRd jest przez polskie i międzynarodowe wytyczne leczenia szpiczaka plazmocytozowego (EHA-ESMO; Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej). Daratumumab dołączany do schematu Rd tj. obecnego standardu leczenia, dodatkowo zwiększając jego skuteczność przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Lek jest w wygodnej formie podawania zarówno dla pacjenta i personelu medycznego (złożony z leków podawanych w formie podskórnej i doustnej). Zastosowanie skuteczniejszej terapii (schematu DRd) w pierwszej linii leczenia daje szansę na dłuższy czas remisji i poprawia jakość życia pacjentów. Skuteczność daratumumabu w leczeniu 1L pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozowego nie kwalifikujących się do przeszczepienia została potwierdzona w badaniu MAIA (DRd vs Rd). Odnotowano znaczące wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) do ponad 5 lat: DRd vs Rd 61,9 mies. vs 34,4 mies.; HR 0,55 (0,45; 0,67). Przy medianie obserwacji 73,6 miesiąca w ramieniu DRd nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego vs Rd 64,1 mies. HR 0,65 (0,52; 0,80)<sup>34</sup>.

### Teclistamab w terapii dorosłych pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii

Teclistamab to pierwsze przeciwciało bispecyficzne (bikolnalne) zarejestrowane w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego. Wskazanie do stosowania teclistamabu: dorośli ( $\geq 18$  lat) pacjenci z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. Teclistamab jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną: Populacja pacjentów, chorych na szpiczaka plazmocytozowego, nie ma dostępu do innowacyjnego leczenia tj. pacjenci

<sup>33</sup> Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać dożylna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” AWA. AOTMiT 2022 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/180/AWA/180\\_AWA\\_OT.4231.63.2021\\_Darzalex\\_IV\\_BIP\\_REOPT\\_R.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/AWA/180_AWA_OT.4231.63.2021_Darzalex_IV_BIP_REOPT_R.pdf)

<sup>34</sup> Weisel K, Kumar S, Moreau P, Bahlis N, Facon T, Plesner T, Orlowski R, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner C, Raje N, Tiab M, Macro M, Frenzel L, Leleu X, Pei H, Krevvata M, Carson R, Borgsten F, Usmani S. P09 DARATUMUMAB PLUS LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (D-RD) VERSUS LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (RD) ALONE IN TRANSPLANT-INELIGIBLE PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (NDMM): UPDATED ANALYSIS OF THE PHASE 3 MAIA STUDY. Hemasphere. 2023 May 9;7(Suppl ):14-15. doi: 10.1097/01.HS9.0000936164.84357.ed. PMID: PMC10171703

nieodpowiadający w dalszych liniach leczenia na 3 grupy leków (immunomodulujące, inhibitory proteasomu, anty cD-38). Lek oferuje nowoczesne leczenie o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa dla chorych z zaawansowaną chorobą, mocno przeleczonych, dla których tradycyjna chemioterapia jest już zbyt dużym obciążeniem. Pacjenci ze szpiczakiem opornym i/lub nawrotowym, leczeni lekami z 3 klas (immunomodulujące, inhibitory proteasomu, anty cD-38) nie mają w Polsce dostępu do innowacyjnych terapii w programach lekowych. Istnieje duże niezaspokojone zapotrzebowanie na dobrze tolerowane terapie o nowych mechanizmach działania, które mogą wydłużyć czas przeżycia przy jednoczesnej poprawie jakości życia.

Teclistamab (TEC) jest rekomendowany przez wytyczne leczenia szpiczaka plazmactowego z racji wysokiej wartości klinicznej tej terapii. Wysoka skuteczność teclistamabu została potwierdzona w badaniu MajesTEC-1. Odnotowano wysoką odpowiedź na leczenie u pacjentów ze szpiczakiem opornym i/lub nawrotowym leczonych lekami z 3 klas (immunomodulujące, inhibitory proteasomu, anty cD-38): Ogólna odpowiedź na leczenie: 63.0%; Całkowita lub lepsza odpowiedź na leczenie 39.4%; Bardzo dobra lub lepsza częściowa odpowiedź na leczenie 58.8%. Odpowiedzi na leczenie TEC: spójne wyniki wśród większości istotnych klinicznie podgrup pacjentów, w tym pacjentów wcześniej intensywnie leczonych (>3 poprzednie linie leczenia) i z trudną do leczenia potrójnie i pięciokrotnie oporną chorobą oraz wysokim ryzykiem cytogenetycznym; trwałe i pogłębiające się w czasie, ze wstępnym średnim czasem trwania odpowiedzi 18.4 mies. Korzyści w zakresie przeżycia: mediana przeżycia całkowitego 18.3 mies. (12-mies OS: 66.0%), Mediana przeżycia wolnego od progresji lub zgonu 11.3 mies. (12-mies PFS: 48.3%).<sup>35</sup>

### 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. Choroba 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

---

<sup>35</sup> Moreau P et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35661166. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2203478>

pacjenci będą mieli problemy z układem nerwowym bez widocznych objawów uszkodzenia wątroby. U niektórych pacjentów choroba Wilsona może przebiegać bezobjawowo, ze stosunkowo niewielkimi nieprawidłowościami biochemicznymi. U 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), pajęczki naczyniowe, żółtaczką. 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 niektórych chorych dominują problemy z układem nerwowym bez wyraźnych objawów wątrobowych. Objawy neurologiczne mogą obejmować: drżenie lub niekontrolowane ruchy, 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 – rdzawobrązowe 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 lub 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. Lunuale 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 ściśle 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 masz chorobę Wilsona, a twój organizm nie może pozbyć się nadmiaru miedzi, ważne jest, aby unikać pokarmów o wysokiej zawartości miedzi, takich jak skorupiaki, orzechy, czekolada, grzyby, podroby (wątróbka, 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 taki, który 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 położnika 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 choroba zostanie zdiagnozowana i leczona tym lepiej. W Polsce pacjenci z chorobą Wilsona są zwykle leczeni cynkiem, który zmniejsza wchłanianie miedzi z jelit, ale nie pomaga usuwać z organizmu nadmiar cynku, który 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 depenicylamina i trientyna) bo tak też mówią zalecenia i wytyczne. Tu Polska wyróżnia się (niechlubnie) 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 stosowana jest terapia cynkiem, którą niektórzy lekarze postrzegają jako bardzo skuteczną. W innych krajach stosują raczej depenicylaminę, albo trientynę, gdy depenicylamina 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 neuropatolodzy, a nie hepatolodzy, czy gastroenterolodzy. W przypadku pacjenta z zaburzeniami wątroby bez objawów neurologicznych (albo występującymi razem 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 ścieżki opieki jest poprawa jakości opieki w całym kontinuum poprzez (...) promowanie bezpieczeństwa pacjentów, zwiększanie zadowolenia pacjentów i optymalizację wykorzystania zasobów”.<sup>36</sup>

#### 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

#### SPONSORZY/PARTNERZY:



<sup>36</sup> Vanhaecht, K., De Witte, K. Sermeus, W. (2007). Wpływ ścieżek klinicznych na organizację procesów opieki. Rozprawa doktorska KULeuven, 154pp, Katholieke Universiteit Leuven.  
<https://e-p-a.org/care-pathways/>