

## PRIORYTETY W OCHRONIE ZDROWIA 2021

# Nowoczesne terapie w leczeniu chorób hematologicznych

Marta Koton-Czarnecka

## W debacie uczestniczyli:

- prof. dr hab. n. med. **Dominik Dytfeld**, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, prezes Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego
  - prof. dr hab. n. med. **Iwona Hus**, kierownik Oddziału Chorób Układu Chłonnego w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
  - prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Giannopoulos**, kierownik Zakładu Hematologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, prezes Stowarzyszenia Hematologia Nowej Generacji
  - **Maciej Miłkowski**, wiceminister zdrowia
  - **Łukasz Rokicki**, prezes Fundacji Carita
  - **Aleksandra Rudnicka**, rzecznik Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych, redaktor naczelna „Głosu Pacjenta Onkologicznego”
- Moderator: redaktor **Bartosz Kwiatek**



Dyskusję rozpoczął prof. Krzysztof Giannopoulos, który przedstawił nowe, zaktualizowane wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*European Society for Medical Oncology* – ESMO) dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), ogłoszone w 2020 r.

– *Nowe rekomendacje podtrzymują trend w leczeniu PBL, który obserwujemy już od kilku lat. Polega on na odchodzeniu od immunochemioterapii już w pierwszej linii leczenia i zastępowaniu jej nowoczesnymi lekami celowanymi. Aktualnie podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia opieramy się nie tylko na delecji 17p i/lub mutacji TP53, która jest związana z najgorszym rokowaniem, ale zwracamy też uwagę na drugi parametr molekularny, czyli status mutacji w genie kodującym część zmienną łańcucha ciężkiego immunoglobulin IgHV (immunoglobulin heavy chain variable). Na podstawie tych dwóch parametrów możemy podzielić pacjentów na trzy grupy. Pierwszą stanowią chorzy z delecją 17p i/lub mutacją TP53, u których nie należy podejmować immunochemioterapii, lecz od razu zastosować nowoczesne leki z grupy inhibitorów przekazywania przez receptor komórki B, czyli inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), do których należą ibrutinib i akalabrutynib, lub antagonistów antyapoptotycznego białka BCL2, do których należy wenetoklaks. Najczęściej takie leczenie jest oferowane jako monoterapia, choć wenetoklaks może być skojarzony z obinutuzumabem. Ten schemat jest o tyle korzystny, że leczenie stosuje się przez określony czas, czyli przez rok. Jeśli uzyskamy głęboką odpowiedź, pacjent może następnie przez długi czas nie otrzymywać żadnego leczenia. Dwie kolejne grupy stanowią pacjenci niemający delecji 17p i/lub mutacji TP53, których stratyfikujemy w zależności od statusu genu IgHV. Chorzy z mutacją w tym genie są grupą najlepiej rokującą i u nich można zastosować immunochemioterapię, choć trwające badania rejestracyjne pokazują prze-*

Pacjenci hematologiczni, chorujący na nowotwory układu krwiotwórczego, stanowią ok. 10 proc. wszystkich pacjentów onkologicznych, jednak – jak podaje Ministerstwo Zdrowia – jest to grupa, której farmakoterapia wymaga największych nakładów finansowych. To dlatego, że hematologia rozwija się bardzo dynamicznie, każdego roku pojawiają się nowe, innowacyjne, ale także bardzo kosztowne leki. Refundacja ich wszystkich dla wszystkich – bardzo zróżnicowanych grup pacjentów – przekracza możliwości finansowe państwa. O tym, jakie są priorytety w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej oraz szpiczaka plazmocytozy w 2021 r., dyskutowano podczas sesji *Nowoczesne terapie w leczeniu chorób hematologicznych*.

wagę nowoczesnego leczenia celowanego również w tej grupie. Dlatego spodziewamy się, że z czasem leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej za pomocą immunochemioterapii stanie się przeżytkiem. Trzecia grupa chorych to pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji TP53 i jednocześnie bez mutacji w genie IgHV. Jest to grupa źle rokująca, więc nie powinniśmy rozważać u tych chorych immunochemioterapii, lecz podać im nowoczesne leczenie celowane. Niestety w Polsce nie mamy takich możliwości, bo w pierwszej linii leczenia PBL refundowana jest wyłącznie immunochemioterapia, która w świetle międzynarodowych rekomendacji jest leczeniem dalece niezadowalającym. Nowoczesne leki celowane nie są dostępne jako leczenie pierwszej linii dla żadnej grupy chorych z PBL – wyjaśniał prof. Krzysztof Giannopoulos.

## Ważne pierwsze uderzenie

O brakach w nowoczesnym leczeniu celowanym pierwszej linii dla pacjentów z PBL i niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi mówiła także prof. Iwona Hus: – *Zgodnie z aktualnymi wytycznymi europejskimi i światowymi jedyną grupą, która może odnieść korzyści terapeutyczne z zastosowania immunochemioterapii, są pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji TP53 i jednocześnie ze zmutowanym genem IgHV. U wszystkich pozostałych chorych czas odpo-*



„  
prof. Iwona Hus:  
Leczyliśmy pacjenta z delecją 17p, który w trakcie pobytu w szpitalu zaraził się SARS-CoV-2 i zmarł. Gdyby mógł otrzymać nowe terapie celowane podawane drogą doustną, które powinny być zastosowane w tej sytuacji, ryzyko zakażenia byłoby istotnie mniejsze

wiedzi na immunochemioterapię jest krótki, a trzeba pamiętać, że toksyczność tego leczenia jest duża. Immunochemioterapia może powodować m.in. immunosupresję, co zwiększa ryzyko zakażeń i sprawia, że szpik nie odbudowuje się właściwie. Dlatego u takich chorych, zwłaszcza młodych, podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia, które niewiele pomoże, a może mocno zaszkodzić, jest bardzo trudne. Sytuację komplikuje dodatkowo pandemia SARS-CoV-2, podczas której podawanie leczenia immunosupresyjnego jest szczególnie kontrowersyjne. Leczyliśmy pacjenta z delecją 17p, który w trakcie pobytu w szpitalu związanym z leczeniem białaczki zaraził się koronawirusem i zmarł. Gdyby mógł otrzymać nowe terapie celowane podawane drogą doustną, które powinny być zastosowane w tej sytuacji, ryzyko zakażenia byłoby istotnie mniejsze. Dlatego apelujemy o refundację nowoczesnych leków celowanych w pierwszej linii leczenia, przynajmniej dla tych pacjentów, u których wiadomo, że inne leczenie nie będzie skuteczne. Nie powinno być takich sytuacji, że musimy podać pacjentowi nieefektywne leczenie lub takie, które komplikuje sytuację kliniczną, i dopiero potem możemy zastosować skuteczną terapię.

Postulując zwiększenie dostępności nowoczesnego leczenia pierwszego rzutu dla pacjentów z PBL, klinicyści docenili też ostatnie decyzje refundacyjne dotyczące leczenia tego nowotworu w drugiej linii.

– Jesteśmy bardzo wdzięczni za podjęcie decyzji o refundacji leczenia ibrutinibem u pacjentów z nawrotem choroby. Od 1 stycznia 2021 r. sytuacja tych chorych bardzo się poprawiła, zwiększyły się możliwości terapeutyczne, a my, lekarze, możemy dostosowywać leczenie do profilu pacjenta i dobrać lek, który będzie dla niego najlepszy. Decyzja o refundacji ibrutinibu dla tych chorych jest zgodna z opiniami ekspertów, którzy apelowali o możliwości leczenia alternatywnego dla schematu wenetoklaks – rytuksymab dla pacjentów z nawrotami, którzy mają gorszą sprawność ogólną, nie tolerują tego leczenia lub z innych względów się do niego nie kwalifikują – zgodnie mówili prof. Iwona Hus i prof. Krzysztof Giannopoulos.

### Wiele twarzy szpiczaka

Wzmocnienie i optymalizacja leczenia pierwszej linii jest priorytetem także w przypadku szpiczaka plazmocytoowego.

– Dla pacjentów ważne jest przedłużenie życia, ale też to, żeby było to życie dobrej jakości. Wiemy, że największe znaczenie, decydujące o przebiegu choroby, ma leczenie pierwszego rzutu. Jest to pierwsze uderzenie w nowotwór, który wówczas jest najbardziej wrażliwy i najmniej się broni. Wtedy leczenie trafia najgłębiej i dlatego warto podać lek najlepszy. Jako pacjenci zdajemy sobie też sprawę, jak ważna jest indywidualizacja leczenia i precyzyjne dobranie leku odpowiadającego potrzebom danej osoby. Zwłaszcza w szpiczaku jest bardzo dużo podgrup pacjentów, a każda z nich ma inne potrzeby kliniczne. Dlatego tak ważne jest, aby refundacja obejmowała jak najwięcej różnych leków zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia, ponieważ szpiczak to choroba nawrotowa i pacjenci potrzebują coraz to innych leków – tłumaczyła Aleksandra Rudnicka.

Temat dostępu chorych na szpiczaka plazmocytoowego do nowoczesnych terapii kontynuował Łukasz Rokicki: – Szpiczak plazmocytoowy stanowi 10–15 proc. wszystkich nowotworów hematologicznych i jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem układu krwiotwórczego w Polsce. Nasza fundacja opublikowała w maju 2020 r. raport, w którym porównaliśmy dostępność leczenia tej choroby w Polsce i w Europie. Zauważyliśmy ogromną wręcz dysproporcję pomiędzy Polską a innymi krajami europejskimi na niekorzyść polskich pacjentów, która dotyczy leczenia szpiczaka we wszystkich liniach. Stwierdziliśmy, że w Polsce wciąż nie wykorzystuje się potencjału innowacyjnych cząsteczek, które mogą znacznie wydłużyć życie pacjentów i poprawić jego jakość. Wypadamy słabiej nie tylko w porównaniu z krajami o podobnym do Polski dochodzie na jednego mieszkańca, takimi jak Estonia, Litwa czy Słowacja, ale nawet w porównaniu z krajami o dochodzie niższym, takimi jak Rumunia, Węgry czy Bułgaria. Postęp w leczeniu szpiczaka jest bardzo szybki, natomiast w Polsce ostatnie nowe refundacje w tym zakresie miały miejsce w lipcu 2019 r. Wówczas weszły do programów lekowych dwie nowe cząsteczki, ale z uwagi na bardzo rygorystyczne kryteria włączenia, mocno zawężone w stosunku do wskazań rejestracyjnych, zbyt mało pacjentów może z nich korzystać. Nigdzie w Europie nie ma takich ograniczeń. Większości polskich chorych pozostaje udział w badaniach klinicznych lub starania o podawanie leku w ramach procedury dostępu ratunkowego. Dlatego apelujemy i czekamy z niecierpliwością na objęcie refundacją pięciu nowych cząsteczek i schematów przeznaczonych do leczenia szpiczaka plazmocytoowego, każdy dla innej grupy chorych. Wśród nich są m.in. leki dla pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem i obciążonych niekorzystnymi cytoogenetycznymi czynnikami ro-



prof. Krzysztof Giannopoulos: W Polsce w pierwszej linii leczenia PBL refundowana jest wyłącznie immunochemioterapia, która w świetle międzynarodowych rekomendacji jest leczeniem dalece niezadawalającym. Nowoczesne leki celowane nie są dostępne jako leczenie pierwszej linii dla żadnej grupy chorych z PBL



Łukasz Rokicki: Wypadamy słabiej nie tylko w porównaniu z krajami o podobnym do Polski dochodzie na jednego mieszkańca, takimi jak Estonia, Litwa czy Słowacja, ale nawet w porównaniu z krajami o dochodzie niższym, takimi jak Rumunia, Węgry czy Bułgaria



prof. Dominik Dytfeld: Ograniczenie liczby hospitalizacji jest istotne zwłaszcza teraz, w dobie pandemii COVID-19, bo chorzy na szpiczaka są pacjentami z niedoborami odporności i infekcja koronawirusem może mieć u nich bardzo ciężki przebieg

kowniczymi, ale także leki do stosowania w drugiej i kolejnych liniach terapii.

Z opiniami przedstawicieli organizacji pacjenckich zgodził się prof. Dominik Dytfeld: – Szpiczak jest chorobą niejednorodną, przewlekłą i nieuleczalną. Od chwili rozpoznania wiemy, że pacjent będzie otrzymywał wiele linii leczenia i planujemy strategię. Zawsze po jakimś czasie terapii choroba staje się oporna i konieczne jest włączenie innego leku, zwykle silniejszego, nowocześniejszego. Dlatego tak ważny jest jak największy wachlarz leków, spośród których możemy dobrać leczenie najlepiej dopasowane do potrzeb i preferencji pacjenta. W tym wyborze liczy się wiele czynników, oprócz parametrów związanych z samą chorobą znaczenie ma na przykład wiek chorego czy odległość pomiędzy miejscem zamieszkania a placówką prowadzącą leczenie, od której zależy możliwość mniej lub bardziej częstych wizyt pacjenta. Dla starszych chorych, dla których dojazdy na wizyty i hospitalizacje są trudne, bardzo przydatne są leki doustne. Ograniczenie liczby hospitalizacji jest istotne zwłaszcza teraz, w dobie pandemii COVID-19, bo chorzy na szpiczaka są pacjentami z niedoborami odporności i infekcja koronawirusem może mieć u nich bardzo ciężki przebieg. Priorytetem jest również jak najskuteczniejsze leczenie pierwszej linii, bo korzyść z dobrej, mocnej terapii w pierwszej linii jest największa, oraz zapewnienie skutecznej nowoczesnej terapii od drugiej linii. Niestety w Polsce nie mamy możliwości skorzystania z tych zalet nowoczesnych celów. Obecnie innowacyjnych leków zarejestrowanych w szpiczaku plazmocytoowym jest 12, a w Polsce dostępne są cztery, i to tylko częściowo. Wśród priorytetów określonych jako możliwe do najszybszej realizacji, w dyskusji wskazywano na obecnie toczące się procesy refundacyjne, z których dwa leki od dłuższego czasu są w końcowym etapie rozstrzygnięcia o włączeniu do refundacji – karfilzomib w schemacie dwulekowym dla pacjentów z opornym i nawrotnym szpiczakiem oraz lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w ramach pierwszej linii leczenia. Poszerzenie refundacji o karfilzomib w schemacie Kd (karfilzomib + deksametazon) dotyczyłoby w szczególności pacjentów z opornością na lenalidomid. Lenalidomid w schemacie Rd (lenalidomid + deksametazon) i VRd (bortezomib + lenalidomid + deksametazon) stanowiłby wzmocnienie pierwszoliniowego leczenia. Podobnie obecny w procesie refundacyjnym daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem byłby dodatkową opcją leczenia nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego. W procesie refundacyjnym znajduje się również lek iksazomib, który jak podkreślano, byłby przeznaczony dla pacjentów obciążonych ryzykiem cytoogenetycznym.

### Ogrom potrzeb

Obecny podczas dyskusji wiceminister zdrowia Maciej Miłkowski przyznał, że potrzeby w zakresie finansowania farmakoterapii chorób hematologicznych są wciąż duże, mimo wysiłków i starań Ministerstwa Zdrowia, aby nadążyć za postępem w tej dziedzinie.

– Byłem bardzo szczęśliwy 2 lata temu, gdy udało się wprowadzić dwie ważne refundacje w szpiczaku, podobnie cieszyłem się w styczniu tego roku, gdy na listę refundacyjną trafił ibrutinib do zastosowania u pacjentów z nawrotem przewlekłej białaczki limfocytowej. Ale wiem, że to nie wyczerpuje oczekiwań pacjentów hematologicznych i ich lekarzy. Bardzo szybko pojawiają się nowocześniejsze leki i te, które były nowe 2 lata temu, dziś pozostają już w tyle. Ponadto rozszerzają się wskazania do stosowania leków, a nowe wytyczne eksperckie zalecają przesuwanie leków stosowanych w drugiej linii także



Aleksandra Rudnicka: Jako pacjenci zdajemy sobie sprawę, jak ważna jest

indywidualizacja leczenia i precyzyjne dobranie leku odpowiadającego potrzebom danej osoby. Zwłaszcza w szpiczaku jest bardzo dużo podgrup pacjentów, a każda z nich ma inne potrzeby kliniczne

do pierwszej linii leczenia. To wszystko generuje olbrzymie koszty. Do tego dochodzą oczekiwania dotyczące refundowania terapii genowych i niemożliwe staje się sfinansowanie wszystkich zarejestrowanych obecnie metod leczenia. Dlatego będę chciał rozmawiać z ekspertami, profesorami na temat tych oczekiwań, żeby ustalić, które z nich mają największe znaczenie i są priorytetowe – zapewniał Maciej Miłkowski. Poinformował też, że aktualnie procesy refundacyjne w zakresie hematologii obejmują 15 różnych leków w różnych wskazaniach, choć część z nich jest dopiero na wczesnym etapie procedury, tj. podlega ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Sytuację utrudnia fakt, że niektóre leki oczekiwane przez pacjentów i lekarzy uzyskały negatywną opinię prezesa AOTMiT, a żadna z tych terapii nie otrzymała pozytywnej opinii Komisji Ekonomicznej, która jako ciało doradcze Ministerstwa Zdrowia zajmuje się negocjacjami cenowymi z producentami leków. – Na pewno stawimy się na rozmowy, żeby pomóc wybrać te terapie, które są najbardziej potrzebne i najpilniejsze. Jesteśmy świadomi, że środki są ograniczone i że trzeba wybierać, bo nie da się zrefundować wszystkich leków dla wszystkich chorych. Dlatego chcemy pomóc w tym wyborze – odpowiedział na słowa ministra prof. Dominik Dytfeld.



Maciej Miłkowski: Sfinansowanie wszystkich zarejestrowanych obecnie metod leczenia staje

się niemożliwe. Dlatego będę chciał rozmawiać z ekspertami na temat ich oczekiwań, żeby ustalić, które z nich mają największe znaczenie i są priorytetowe

– Widzimy starania Ministerstwa Zdrowia i bardzo doceniamy wszystkie decyzje refundacyjne, które dotyczą nowych leków. Dostrzegamy też pozytywny trend dotyczący ewolucji programów lekowych, które są rozszerzane tak, żeby obejmowały coraz większe grupy pacjentów. Bardzo cieszy nas przesuwanie leków z programów lekowych do katalogu chemioterapii, w ramach którego leczenie może otrzymać cała populacja chorych zgodnie ze wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego. Dlatego w ostatnich dniach wysłaliśmy jako środowisko eksperckie prośbę do ministra Miłkowskiego o rozszerzenie populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym, w której możliwe byłoby zastosowanie terapii KRD (karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem) i liczymy na przychylną odpowiedź – zakończył prof. Krzysztof Giannopoulos. ■