

Nowoczesna neurologia – na te leki czekamy

Wielka rewolucja – tak eksperci określają zmiany, które dokonały się w ostatnich kilku latach w dostępie do terapii lekowych schorzeń neurologicznych w Polsce. Na świecie bada się lub już wprowadza na rynki kolejne substancje. Których z nich szczególnie oczekują neurologi, aby dysponować pełnym arsenalem terapeutycznym we wszystkich zaburzeniach neurologicznych?

W latach 2019–2023 minister zdrowia podjął 17 decyzji o refundacji nowych leków w terapii takich chorób neurologicznych, jak: udar mózgu, padaczka, migrena przewlekła, stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM), rdzeniowy zanik mięśni (*spinal muscular atrophy* – SMA), dystrofia mięśniowa Duchenne’a, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona czy choroba Devica (*neuromyelitis optica spectrum disorders* – NMOSD). To potwierdzenie oficjalnego uznania rangi i potrzeb tej dziedziny medycyny – obok powołania Krajowej Rady ds. Neurologii realizującej „Strategię dla polskiej neurologii” przygotowaną przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego.

Według raportu „Medicines in Development for Neurological Disorders” firmy biotechnologicznej na całym świecie prowadzą obecnie intensywne badania nad rozwojem i wprowadzeniem na rynki ponad 500 leków do stosowania w neurologii. Aż 74 proc. z nich spełnia kryteria pierwszych w swojej klasie. W jakich chorobach neurologicznych czeka nas zatem przełom farmakologiczny? Czego potrzebują neurologi XXI wieku, aby skutecznie leczyć wszystkich pacjentów?

Pacjent dziecko – pacjent dorosły

Jak zauważył prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak, koordynator ds. chorób rzadkich Centrum Zdrowia Dziecka, neurologi dziecięcy mają teraz o wiele większe możliwości korzystania z wielu leków właśnie dlatego, że zostały one już udostępnione w terapii pacjentów dorosłych. – *Nie porzeczamy jednak na tym, co mamy – zapewniam.*

Ekspert wspominał również o sukcesie lekowym w neurologii dziecięcej w postaci obniżenia wieku stanowiącego kryterium włączenia do stosowania fingolimodu w stwardnieniu rozsianym. – *Chory 10–12-letni niedługo stanie się pacjentem dorosłym. Powinien mieć zatem zapewnio-*



W DEBACIE UCZESTNICZYLI:

- **prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak** – koordynator do spraw Chorób Rzadkich w Centrum Zdrowia Dziecka
- **prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska** – Klinika Neurologii w Białymstoku, prezes elekt Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
- **prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda** – kierownik Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
- **prof. dr hab. n. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz** – kierownik Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, przewodnicząca Krajowej Rady ds. Neurologii

ną możliwość kontynuacji leczenia. Kryteria wiekowe podania leku są niezwykle ważne. Zdarza się, że nie możemy tego zrobić, bo pacjentowi brakuje zaledwie 1–2 lat, aby je spełnić. A przecież wielokrotnie się przekonujemy, że w schorzeniach neurologicznych, podobnie jak w innych chorobach przewlekłych, wczesne leczenie przynosi o wiele lepsze efekty niż późniejsze – przekonywał.

Jako priorytet wśród potrzeb neurologii dziecięcej prof. Sergiusz Józwiak wymienił uzyskanie dostępu do leków wykorzystywanych w terapii padaczek prowadzących do zahamowania procesu poznawczego u dzieci. Kilka terapii dla pacjentów z tymi schorzeniami jest już zarejestrowanych w Unii Europejskiej. Polscy neurologi dziecięcy czekają na ich refundację. Chodzi przede wszystkim o kannabidiol (Epidy-

olex) stosowany w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta. Te rzadkie, przewlekłe wyniszczające i zagrażające życiu formy padaczki pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Dzieci z tymi zespołami z opóźnieniem rozwijają się motorycznie i poznawczo, często występuje u nich niepełnosprawność intelektualna. Wiele z nich jest niesamodzielnymi i pozostaje takimi w dorosłym życiu lub umiera w dzieciń-

PRIORITIES AND CHALLENGES IN POLISH AND EUROPEAN DRUG POLICY



Fot. Paryk Rydzik

„ prof. Sergiusz Józwiak: *Czekaliśmy na czysty kannabidiol i uzyskaliśmy go w postaci leku Epidyolex. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydała już pozytywną rekomendację, uznając tę terapię za wysoko wartościową klinicznie*



Fot. Paryk Rydzik

„ prof. Alina Kułakowska: *Neurologi są doskonale przygotowani merytorycznie do różnicowania przyczyn demencji, ale niestety nie mają wsparcia neuropsychologów, ponieważ nie ma wymogu ich zatrudnienia w poradniach ani na oddziałach neurologicznych*



Fot. Paryk Rydzik

„ prof. Konrad Rejdak: *Miastenia gravis to kolejne schorzenie należące wprawdzie do grupy rzadkich, ale dotyczące ok. 10 tys. pacjentów w Polsce. Cieszymy się, że po wielu dekadach zastoju, gdy nie mieliśmy dla nich praktycznie żadnych opcji terapeutycznych, także w tej dziedzinie dokonał się ogromny postęp*



Fot. Paryk Rydzik

„ prof. Halina Sienkiewicz-Jarosz: *W Polsce rocznie udaru niedokrwiennego mózgu doświadcza ponad 70 tys. osób. U ok. 20 proc. z nich stosuje się leczenie trombolityczne, a trombektomię mechaniczną u ok. 5 proc. Ważne jest, aby obie procedury były przeprowadzone w możliwie najkrótszym czasie*

stwie. Leczenie padaczki opiera się przede wszystkim na farmakoterapii. Problem w tym, że oba wspomniane zespoły padaczkowe są oporne na dotychczas stosowane leki, często uzależniające i charakteryzujące się wieloma działaniami niepożądanymi. – Kilka lat temu pojawiła się możliwość stosowania tzw. marihuany medycznej. Broniliśmy się przed wprowadzaniem tej terapii u dzieci. Te preparaty składały się z ok. 200 różnych cząsteczek. Wywoływały uzależnienia z powodu zawartych w nich tetrahydrokannabinoli oraz zatrucia. Czekaliśmy na czysty kannabidiol i uzyskaliśmy go właśnie w postaci leku Epidyolex. To lek o wysokiej skuteczności, który zmniejsza częstość napadów padaczkowych i zwiększa szanse na ustąpienie napadów i/lub uzyskanie dodatkowych dni wolnych od napadów. Co więcej, działanie niepożądane, jeśli wystąpi, mają charakter łagodny lub umiarkowany i ustępuje. W najnowszych badaniach lek wykazywał działanie pozapadaczkowe w postaci poprawy kontaktu z dzieckiem. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydała już pozytywną rekomendację, uznając tę terapię za wysoko wartościową klinicznie. My i nasi mali pacjenci – bo lek jest stosowany u dzieci od 2. roku życia – czekamy na jego refundację – powiedział prof. Sergiusz Józwiak. – *Poprawa diagnostyki i leczenia wspo-*

mnianych zespołów będzie miała kolosalne znaczenie dla funkcjonowania osobistego i społecznego pacjentów. Jeśli nie wdrożymy u nich efektywnej terapii w odpowiednim czasie, pozostaną oni na utrzymaniu swoich rodzin i pośrednio nas wszystkich na wiele lat – argumentował.

Powstrzymać neurodegenerację

Prezes elekt Polskiego Towarzystwa Neurologicznego prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska z Kliniki Neurologii w Białymstoku stwierdziła, że w ostatnim czasie w terapii chorób układu nerwowego wydarzyło się bardzo wiele dobrego. – *Nasi pacjenci mają już dostęp do większości leków zarejestrowanych w neurologii. To jest godne podkreślenia. Pomimo to wielu częstszych schorzeń, takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona czy SM, nie potrafimy jeszcze wyleczyć. Dlatego konieczne jest prowadzenie badań nad ich etiologią, abyśmy mogli w ogóle myśleć nie tylko o złagodzeniu przebiegu choroby, ale o kompletnym wyleczeniu – mówiła prof. Alina Kułakowska. Przypomniała również, że dostępne są już preparaty hamujące proces zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym (np. w przebiegu SM). Neurologi z całego świata wciąż jednak czekają na przełom w terapii powstrzymującej proces*

neurodegeneracji we wspomnianych chorobach neurozwyrodnieniowych.

– *Niedawno w USA rejestrację do leczenia choroby Alzheimera uzyskał lekanemab – przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko β-amyloidowi. W badaniu klinicznym lek wykazał zakładaną skuteczność i korzystny wpływ na biomarkery choroby. Niestety wywołuje też pewne efekty niepożądane, takie jak zmiany krwotoczne i obrzękowe w mózgu. Pojawiły się również doniesienia, że może nasilać atrofię mózgu. Lekanemab czeka obecnie na rejestrację w Europie, ale trudno ocenić, czy i kiedy do niej dojdzie. Toczą się też badania nad zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko α-synukleinie w chorobie Parkinsona i przeciwko białku tau w chorobie Alzheimera, ale wstępne wyniki niestety nie są zachęcające – przyznała prof. Alina Kułakowska.*

Pewną nadzieję dla pacjentów z chorobą Parkinsona niosą informacje płynące z tegorocznego kongresu Amerykańskiej Akademii Neurologii w Bostonie dotyczące nowej, podawanej podskórnie postaci lewodopy. – *Podanie pacjentowi obecnie dostępnego preparatu – duodopy – wymaga wprowadzenia PEG-a, czyli przeszczepnej gastrostomii endoskopowej. W formule podskórnej mamy teraz do dyspozycji preparat*

apomorfny, ale jego zastosowanie jest ograniczone ze względu na przeciwwskazania. Nie mogą go otrzymać pacjenci z różnego rodzaju zaburzeniami funkcji poznawczych – tłumaczyła prof. dr hab. n. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz, przewodnicząca Krajowej Rady ds. Neurologii, kierownik Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

Z kolei w chorobach otepiennych toczy się walka o to, aby odpowiednio wcześniej wdrożyć leczenie odpowiednim preparatem. – *Adresatami terapii będą osoby w fazie przedklinicznej, łagodnych zaburzeń poznawczych lub we wczesnej fazie otepienia. Problem w tym, że i w Polsce, i na świecie niewielki odsetek pacjentów ma rozpoznane otepienie oraz ustaloną jego przyczynę. Na szacowanych ok. 500 tys. Polaków z chorobą Alzheimera ok. 370 tys. skorzystało z opieki w ramach NFZ – mówiła prof. Halina Sienkiewicz-Jarosz.*

Znaczenie wczesnej diagnostyki w chorobach otepiennych podkreśliła również prof. Alina Kułakowska. – *Otepienia to grupa różnych jednostek chorobowych. Wśród nich znajdują się również takie, których przyczyny są odwracalne. Zanim więc postawimy ostateczną diagnozę np. choroby Alzheimera, konieczne jest wykonanie diagnostyki różnicowej. Neurologi są doskonale przy-*

gotowani merytorycznie do różnicowania przyczyn demencji, ale niestety nie mają w tym procesie wsparcia neuropsychologów, ponieważ nie ma wymogu ich zatrudnienia w poradniach neurologicznych ani na oddziałach neurologicznych. Jedynie na pododdziale udarowym musi być zatrudniony psycholog w wymiarze 1/2 etatu – powiedziała.

Profesor Halina Sienkiewicz-Jarosz wskazała czynniki, które istotnie ograniczają stosowanie przeciwciał monoklonalnych. – *Po pierwsze chodzi o koszty terapii. Wzdług wstępnych szacunków wykonanych w USA wartość samego leku wyniosłaby blisko 30 tys. dolarów na rok. Po drugie konieczne jest szybkie reagowanie na występowanie działań niepożądanych po podaniu leku, a na wykrycie dyskretnych zmian, które są potencjalnie niebezpieczne dla pacjenta, pozwala badanie rezonansem magnetycznym. Niestety dostęp do niego np. w warunkach dyżurowych jest nadal dość ograniczony – wymieniła.*

Genowe terapie przyszłości

Inną chorobą układu nerwowego, której poświęcono wiele uwagi podczas kongresu w Bostonie, jest stwardnienie zanikowe boczne (amyotrophic lateral sclerosis – ALS).

– *To rzadkie, ciężkie, śmiertelne schorzenie neurodegeneracyjne neuronu ruchowego. Podczas kongresu omawiano m.in. projekt platformy badawczej, która już realizuje badania kliniczne kilku preparatów jednocześnie z zachowaniem takiego samego protokołu. To umożliwi np. wykorzystanie wspólnej grupy pacjentów otrzymujących placebo, a także usprawnia proces badawczy – wyjaśniła prof. Alina Kułakowska. Ekspertka przypomniała także, że w kwietniu tego roku amerykańska Food and Drug Administration zarejestrowała lek tofersen do terapii pacjentów, u których ALS wynika z mutacji genu kodującego dysmutazę nadtlenkową typu 1 (ok. 2–3 proc. wszystkich chorych na ALS).*

– *W Polsce chodzi prawdopodobnie o grupę kilkunastu chorych w skali roku. Pacjenci ci muszą być bardzo dobrze zdefiniowani pod względem genetycznym, bo terapia, o której mówimy, jest terapią celowaną. Jest to zatem medycyna precyzyjna, ściśle dopasowana do konkretnego pacjenta – wyjaśniła prof. Halina Sienkiewicz-Jarosz. Dodała, że badania nad terapiami genetycznymi, opartymi również na oligonukleotydach antysensownych, są prowadzone także w chorobie Huntingtona. Zaznaczyła jednak, że istnieją istotne ograniczenia w zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych.*

Deszcz terapii w miasteniis gravis

Mówiąc o nowoczesnych terapiach lekowych w neurologii, nie sposób pominąć tych, które dotyczą chorób nerwowo-mięśniowych, np. miastenii gravis.

– *To kolejne schorzenie należące wprawdzie do grupy rzadkich, ale dotyczące ok. 10 tys. pacjentów w Polsce. Cieszymy się, że po wielu dekadach zastoju, gdy nie mieliśmy dla nich praktycznie żadnych opcji terapeutycznych, także w tej dziedzinie dokonał się ogromny postęp. Mamy obecnie aż trzy leki – przeciwciała monoklonalne zarejestrowane w USA i w Unii Europejskiej. Przeciwciała te reagują na różne elementy w kaskadzie uszkodzenia postsynaptycznego receptorów acetylocholiny i innych struktur postsynaptycznych. W związku z tym dają one szansę na spektakularne efekty w postaci znaczącej poprawy stanu klinicznego pacjentów, którzy dotychczas nie reagowali lub słabo reagowali na standardowe leki – powiedział prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, kierownik Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.*

Ekspert dodał, że środowisko neurologiczne oczekuje obecnie na refundację trzech przeciwciał monoklonalnych: efgartigimodu alfa, inebilizumabu i rawulizumabu – najnowszych zarejestrowanych leków. Dodatkowo postuluje się dodanie mykofenolanu mofetylu, który jest klasycznym lekiem używanym od lat i przydatnym w przewlekłej terapii uzupełniającej do leków objawowych.

– *W miastenii mamy jeszcze trzy kolejne molekuly: zilukoplan, rozanoliksizumab i satralizumab, które są albo badane, albo w przededniu rejestracji – zapowiedział prof. Konrad Rejdak.*

SM – przykład boomu terapeutycznego

– *Stwardnienie rozsiane to wspaniały przykład rozwoju terapii w chorobach układu nerwowego. Mamy obecnie kilkanaście oryginalnych leków i w zasadzie wszystkie są w Polsce refundowane. Jest także duża grupa potencjalnych leków, w trakcie badań klinicznych. Mam na myśli przede wszystkim inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona. To leki częściowo już wykorzystywane w onkohematologii. Neurologia też wiąże z nimi ogromne nadzieje. Liczymy na przykład na to, że skutecznie zahamują proces neurodegeneracji w przebiegu SM. Badania III fazy zbliżają się ku końcowi, a wyniki są bardzo obiecujące – relacjonowała prof. Alina Kułakowska.*

Profesor Konrad Rejdak wskazał jednak pewne dodatkowe potrzeby terapeutyczne w SM, takie jak dostęp do podskórnej postaci natalizumabu oraz leków objawowych, m.in. fampridyny, która poprawia motorykę i funkcję chodu. Ekspert przypomniał także o konieczności ostatecznego uregulowania kwestii dostępności toksyny botulinowej, z której zgodnie z obecnym systemem refundacji mogą skorzystać jedynie pacjenci ze spastycznością poddaruową. Pozostali specjaliści potwierdzili ten postulat, przypominając, że spastyczność nie jest chorobą, lecz

objawem, a leczenia toksyną potrzebują chorzy (dorośli i dzieci) m.in. ze spastycznością pourazową czy mózgowym porażeniem dziecięcym. Profesor Rejdak przypomniał także o wniosku Towarzystwa Rehabilitacji Neurologicznej, aby leczenie spastyczności z wykorzystaniem toksyny botulinowej odbywało się w trybie ambulatoryjnym, między ćwiczeniami i zabiegami usprawniającymi.

Konieczne zmiany w migrenie

– *Analiza obecnego programu lekowego wskazuje, że z leczenia przeciwciałami monoklonalnymi może skorzystać tylko garstka pacjentów z migreną. Barięą jest proces liniowania, czyli najpierw leczenie toksyną, a dopiero potem wdrożenie terapii przeciwciałami. Mamy nadzieję, że nastąpi taka modyfikacja programu, aby droga dostępu do leczenia przeciwciałami była krótsza – powiedział prof. Konrad Rejdak.*

Przypomniał także o kwestii dostępności leków oddziałujących na mechanizm CGRP, które są przeznaczone dla chorych po dwóch liniach terapii doustnej, a także o rejestracji w Unii Europejskiej rimegepantu – jednego z gepantów, leków drobnocząsteczkowych używanych z powodzeniem zarówno w terapii doraźnej w leczeniu ostrego bólu, jak i w profilaktyce migreny. Lek nie jest jeszcze refundowany w Polsce. – *Koszt terapii rimegepantem nie jest tak wysoki jak leczenia przeciwciałami monoklonalnymi. I to jest naprawdę obiecująca alternatywa w terapii migreny – potwierdziła prof. Alina Kułakowska.*

Przy okazji tej dyskusji prof. Halina Sienkiewicz-Jarosz przypomniała o pacjentach z udarem niedokrwiennym mózgu. – *Jak podają statystyki, w Polsce rocznie udaru niedokrwiennego mózgu doświadcza ponad*

70 tys. osób. U ok. 20 proc. z nich stosuje się leczenie trombolityczne, a trombektomię mechaniczną u ok. 5 proc. Ważne jest, aby obie procedury były przeprowadzone w możliwie najkrótszym czasie od wystąpienia udaru, by jak najszybciej przejść do dalszych etapów leczenia i zminimalizować skutki tego zdarzenia. Obecnie wlew preparatu alteplazy trwa godzinę. Tymczasem jest już lek – tenekteplaza, który podaje się w postaci bolusa. Daje on szansę na szybsze leczenie, zwłaszcza że skuteczność obu środków jest porównywalna. W Polsce tenekteplaza nie jest jeszcze zarejestrowana w leczeniu udaru mózgu – powiedziała.

Neurologia polskim priorytetem

Ostatnie lata wzbogaciły apteczkę neurologiczną o wiele nowych refundowanych leków, ale kilka ważnych problemów czeka wciąż na rozwiązanie. Jednym z nich jest szerszy dostęp do badań genetycznych w diagnostyce chorób układu nerwowego, w szczególności tzw. chorób rzadkich.

Profesor Alina Kułakowska zwróciła uwagę na problem braku kadry neurologicznej. – *Brakuje neurologów, a system finansowania opieki neurologicznej sprawia, że zamykane są kolejne oddziały neurologiczne w wielu województwach – przestrzęgała.*

W tym roku przypada jubileusz 90-lecia powstania Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. W związku z tym towarzystwo wspólnie z Radą ds. Neurologii szczególnie głośno apeluje do resortu zdrowia, aby uznać neurologię za strategiczną dziedzinę w polskiej opiece zdrowotnej. Na koniec debaty prof. Konrad Rejdak zaprosił jej uczestników do udziału w Kongresie Polskiej Neurologii, który odbędzie się 15–16 września w Warszawie.

Magdalena Gajda



Fot. Biocphoto