

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny
Studium Kształcenia Podyplomowego

mgr farm. Marta Murawska

Choroby rzadkie – nowe szanse w terapii na
wybranych przykładach.

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji
klinicznej

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Agnieszka Srokosz

Wykaz wybranych skrótów

ABM – Agencja Badań Medycznych

Agencja / AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AChR - Receptor acetylocholiny

BIP - Biuletyn Informacji Publicznej

CF - (ang. Cystic Fibrosis) Mukowiscydoza

CFTR – (ang. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) błonowy regulator przewodnictwa

ChPL Charakterystyka Produktu Leczniczego

EMA Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

FM – Fundusz Medyczny

ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta

KE - Komisja Europejska

MG - Miastenia Rzekomoporaźna (ang. myasthenia gravis)

MGC - (ang. Miastenia Gravis Composite) - skala oceny stanu klinicznego podczas terapii

MZ - Ministerstwo Zdrowia

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

MG-ADL skala Miastenia rzekomoporaźna - specyficzne działania życia codziennego (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living)

RDTL - Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych

TLI - Technologie lekowe o wysokim stopniu innowacyjności

TLK – Technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej

UE – Unia Europejska

SPIS TREŚCI

1. Definicja oraz dane epidemiologiczne;
2. Problematyka chorób rzadkich;
3. Działania mające na celu poprawę opieki w chorobach rzadkich;
 - 3.1. Wprowadzenie planu chorób rzadkich;
 - 3.2. Wprowadzenie Ustawy z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym;
 - 3.3. Finansowanie Badań Klinicznych nad chorobami rzadkimi przez Agencję Badań Medycznych (ABM).
4. Realizacja działań Ministerstwa Zdrowia na wybranych przykładach chorób rzadkich:
 - 4.1. Mukowiscydoza;
 - 4.1.1. Klasyfikacja CF Zgodnie z ICD-10 i obraz kliniczny;
 - 4.1.2. Terapia chorych na mukowiscydozę;
 - 4.1.3. Modulatory Białka CFTR;
 - 4.2. Miastenia Rzekomoporaźna
 - 4.2.1. Obraz Kliniczny
 - 4.2.2. Leczenie Farmakologiczne
 - 4.2.3. Nowe Terapie
5. Podsumowanie

1. Definicja oraz dane epidemiologiczne

Choroby rzadkie są to schorzenia, które charakteryzują się niską częstością występowania w populacji (mniej niż 5 na 10 000 osób), przy czym ponad połowa przypadków jest diagnozowanych u dzieci. W ostatnim czasie wzrasta liczba diagnoz także u pacjentów w starszym wieku, co wynika głównie z postępującego procesu starzenia się społeczeństwa i osłabienia mechanizmów naprawczych organizmu ludzkiego. W większości przypadków choroby rzadkie mają podłoże genetyczne, stanowiące aż 80% przypadków, a pozostałe są spowodowane innymi czynnikami, takimi jak infekcje (bakteryjne lub wirusowe), reakcje alergiczne, środowisko zewnętrzne lub związane są z czynnikami degeneracyjnymi lub proliferacyjnymi. [1]

Obecnie sklasyfikowanych jest około osiem tysięcy różnych chorób rzadkich, a nowe przypadki są regularnie opisywane w literaturze medycznej. Postęp w dziedzinie genetyki pozwala na bardziej szczegółowe poznanie mechanizmów chorobowych, których interpretacja dotychczas była problematyczna lub niemożliwa.[2] W celu określenia choroby rzadkiej w Polsce, zgodnie z zaleceniami Unii Europejskiej, przyjmuje się założenie, że dotyka ona nie więcej niż 5 na 10.000 osób.[3] Według szacunków Komisji Europejskiej, choroby te występują u około 6-8% populacji, co przekładając na dane demograficzne Polski, oznacza że, liczba osób cierpiących na choroby rzadkie w naszym kraju może wynosić nawet ponad 2 miliony. Sumarycznie stanowią więc one poważne wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia, stając się ważnym zagadnieniem w kontekście kształtowania polityki zdrowotnej i społecznej.[4]

2. Problematyka chorób rzadkich

Charakterystyka problemów dotyczących chorób rzadkich wykazuje liczne podobieństwa, takie jak:

- Niewystarczająca wiedza w środowisku lekarzy rodzinnych, a także specjalistów;
- Niewystarczająco rozwinięta diagnostyka - brak lub limitowana dostępność metod diagnostycznych w większości placówek medycznych, a także niewłaściwe interpretowanie wyników badań;
- Ograniczony rozwój i dostęp do nowych terapii:
 - nikłe zainteresowanie firm farmaceutycznych produkcją i rozwojem nowych leków (wąskie grupy pacjentów powodują, że rozwój terapii i późniejsza ich produkcja są nisko rentowne),
 - Kosztowna dostępność terapii – większość nowoczesnych terapii wymaga objęcia ich całkowitym finansowaniem lub znacznym współfinansowaniem ze środków publicznych,
 - Dostępność terapii dla określonych grup pacjentów – pacjent musi spełnić szereg kryteriów do podania określonej terapii oraz być w stanie fizycznie dotrzeć do ośrodka, w którym mogłaby by być ona wdrożona;
- Luka organizacyjno-prawna - brak klasyfikacji chorób rzadkich zmniejsza ich „widoczność” w systemie opieki zdrowotnej, a także brak ujednoczonych procedur i sposobu postępowania w przypadku chorób spełniających kryteria choroby rzadkiej. Dotychczas powszechnie stosowana dla celów sprawozdawczych w Rzeczypospolitej Polskiej Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, która niebawem zostanie zastąpiona wersją ICD-11, uwzględnia jedynie niektóre choroby lub grupy chorób rzadkich (łącznie około 250) i nie upoważnia do

przeprowadzenia analiz epidemiologicznych rozpoznawanych chorób rzadkich;

- Aspekt psychospołeczny - poczucie samotności i wykluczenia z życia społecznego oraz mnogość przeszkód w dopasowaniu niecodziennej sytuacji w jakiej znalazł się Pacjent do istniejących przepisów ogólnych.

[2][5][8]

3. Działania mające na celu poprawę opieki w chorobach rzadkich

3.1. Wprowadzenie planu chorób rzadkich:

Jednym z kluczowych dokumentów wydanych w ramach Unii Europejskiej, który miał istotny wpływ na rozwój nowoczesnej opieki zdrowotnej nad pacjentami z rzadkimi chorobami w Europie, są Zalecenia Rady UE z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań związanych z rzadkimi chorobami. W ramach tych Zaleceń Rada UE zasugerowała państwom członkowskim m.in. [2]:

„Ustanowienie i realizację planów lub strategii dotyczących rzadkich chorób na odpowiednim szczeblu lub przeanalizowanie odpowiednich środków odnoszących się do rzadkich chorób w innych strategiach dotyczących zdrowia publicznego, zmierzając do zapewnienia pacjentom cierpiącym na rzadkie choroby dostępu do opieki wysokiej jakości, w tym diagnostyki, leczenia, rehabilitacji osób chorych i w miarę możliwości skutecznych leków sierocych, zaś w szczególności: (...)

d) przyjęcie do wiadomości opracowanych wytycznych i zaleceń dotyczących rozwoju działań krajowych w zakresie rzadkich chorób przez właściwe organy na poziomie krajowym w ramach trwającego europejskiego projektu na rzecz opracowania krajowych planów wobec rzadkich chorób (EUROPLAN) wybranego do finansowania w okresie 2008–2011 w ramach pierwszego wspólnotowego programu działań w dziedzinie zdrowia publicznego.[6]

W Polsce założenia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich zostały opracowane w 2011 r. w ramach inicjatywy Krajowego Forum na rzecz terapii chorób rzadkich, a następnie zostały przedstawione Zespołowi ds. Chorób Rzadkich przy Ministrze Zdrowia. [7]

Natomiast Plan dla Chorób Rzadkich został przyjęty dopiero w ramach Uchwały nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich” z realizacją przypadającą na lata 2021-2023. W ramach Planu ten zaproponowano system opieki dla pacjentów dotkniętych chorobami rzadkimi uwzględniający sześć podstawowych obszarów:

„1) Ośrodki Eksperckie Chorób Rzadkich (OECR);

2) kierunki poprawy diagnostyki chorób rzadkich, w tym dostępności do nowoczesnych metod diagnostycznych z wykorzystaniem wielkoskalowych badań genomowych;

3) dostęp do leków, wyrobów medycznych i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w chorobach rzadkich;

4) Polski Rejestr Chorób Rzadkich;

5) Paszport Pacjenta z Chorobą Rzadką;

6) Platformę Informacyjną „Choroby Rzadkie”. [8]

Plan dla Chorób Rzadkich daje szansę na zorganizowanie systemowej opieki nad pacjentami. [7]

3.2. Wprowadzenie Ustawy z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym

Fundusz Medyczny (FM) jest to mechanizm finansowy, który powstał z inicjatywy Prezydenta Rzeczypospolitej Polski, we współpracy z Ministerstwem Zdrowia. W ramach Funduszu przewidziane jest finansowanie leczenia m.in. chorób cywilizacyjnych w tym chorób nowotworowych i chorób rzadkich. Jednym z założeń ustawy jest wprowadzenie tymczasowych rozwiązań pozwalających w przyszłości na objęcie nowych leków regularną refundacją. Ma to zachęcić firmy farmaceutyczne do składania wniosków refundacyjnych dla leków.

Źródła przychodów funduszu medycznego:

- wpłaty z budżetu państwa w wysokości nie niższej niż 4,0 mld zł,
- wpływy z tytułu opłat za oceny wniosków odnośnie finansowania w ramach FM,
- odsetki od zgromadzonych środków,
- dobrowolne wpłaty, darowizny i zapisy,
- wpływy z innych tytułów.

Głównym celem FM jest znalezienie dodatkowych źródeł finansowania:

- profilaktyki, wczesnego wykrywania, diagnostyki i leczenia chorób cywilizacyjnych, w tym chorób nowotworowych, chorób zakaźnych i chorób rzadkich,
- infrastruktury ochrony zdrowia,
- dostępu do wysokiej jakości świadczeń opieki zdrowotnej,
- rozwoju systemu opieki zdrowotnej w celu poprawy jakości życia pacjentów i rodzin,
- nieograniczonego leczenia dzieci i młodzieży do 18 roku życia,
- dostępu do terapii i leczenia za granicą.

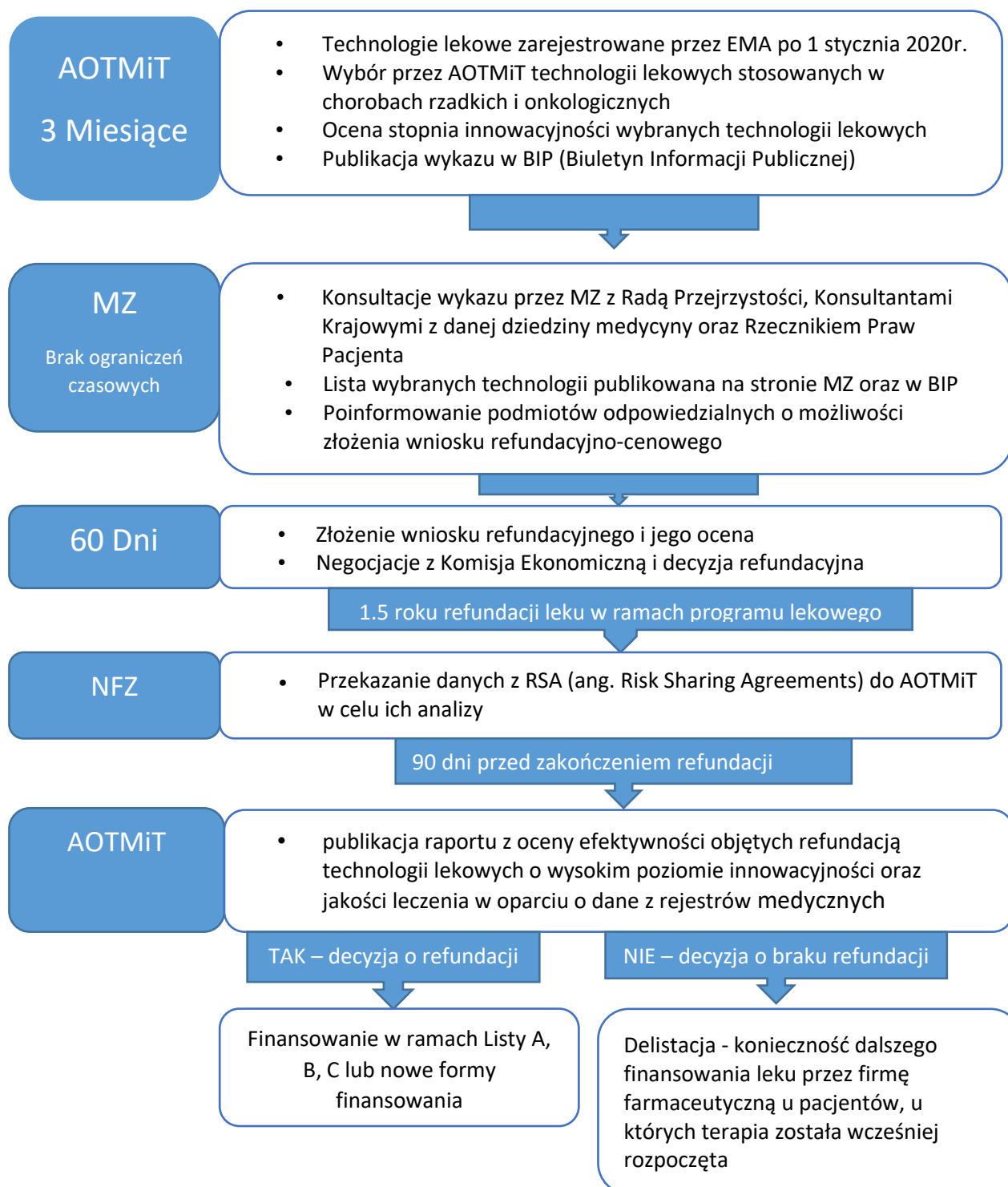
W ramach Funduszu w ustawie wyodrębnione są subfundusze:

subfundusz terapeutyczno-innowacyjny
<ul style="list-style-type: none">• Finansowanie świadczeń zdrowotnych dla dzieci do ukończenia 18 lat,• Finansowanie leków w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych RDTL ,• Finansowanie świadczeń udzielanych pacjentom poza granicami Polski,• Finansowanie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności,• Finansowanie technologii o wysokiej wartości klinicznej.
subfundusz modernizacji podmiotów leczniczych
subfundusz infrastruktury strategicznej
subfundusz rozwoju

W przypadku chorób rzadkich najistotniejszą rolę odgrywa finansowanie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) jest odpowiedzialna za sporządzanie corocznej listy technologii lekowych o wysokim stopniu innowacyjności (TLI) oraz jednorazowo technologii o wysokiej wartości klinicznej (TLK) w 2021r. Agencja określa populację docelową oraz szczegółowe warunki stosowania technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

W wykazie AOTMiT nie mogą się znaleźć leki już refundowane, co za tym idzie przypadki rozszerzenia refundacji (na nowe wskazania) nie są uwzględniane. Wykaz może objąć jedynie leki dopuszczone do obrotu w procedurze centralnej w Unii Europejskiej zgodnie z art. 3 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, po 1 stycznia 2020 r.

Proces od utworzenia wykazu przez AOTMiT do regularnej refundacji leków przedstawiono na schemacie 1.



Schemat 1. Proces refundacyjno-cenowy dla leków wysoce innowacyjnych [9][10]

Przekazanie pierwszego wykazu przez AOTMiT nastąpiło 26 lutego 2021r. W wykazie znalazło się 9 technologii lekowych dla chorób rzadkich. Natomiast w opublikowanej przez MZ liście TLI z 19 maja 2021r znalazło się jedynie 5 we wskazaniach związanych z chorobami rzadkimi nieonkologicznymi. Leki te zostały objęte refundacją w ramach programów lekowych i pozostały przedstawione w poniższej tabeli:

L p.	Nazwa Handlowa	Nazwa międzynarodowa	Data Rejestracji	Wskazanie	Kwalifikacja
1.	Dovprela	pretomanid	31.07.2020	Lekooporna gruźlica płuc u osób dorosłych (MDR/XDR) (ICD-10: A15)	Pacjenci z udokumentowanym brakiem odpowiedzi na leczenie najlepszymi dostępnymi schematami (w skojarzeniu z linezolidem i bedakiliną).
2.	Givlaari	givosiran	02.03.2020	Ostra porfiria wątrobowa u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych (ICD-10: E80.2)	Pacjenci z udokumentowaną diagnozą ostrej porfirii wątrobowej (AIP – ostra porfiria przerywana, HCP – dziedziczna koproporfiria, VP – porfiria mieszana, ADP – porfiria z niedoborem dehydratazy kwasu aminolewulinowego)
3.	Idefirix	imlifidase	25.08.2020	Odczulanie wysoko immunizowanych dorosłych potencjalnych biorców przeszczepu nerki (ICD-10: N18)	Pacjenci z małym prawdopodobieństwem przeszczepienia w ramach dostępnych systemów alokacji nerek, w tym programów priorytetyzacji dla wysoko immunizowanych pacjentów, jak również pacjentów będących ponad rok na Krajowej Liście Oczekujących na Przeszczepienie.
4.	Oxlumo	lumasiran	19.11.2020	Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)	Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium I-III
5.	Zolgensma	onasemnogene abeparvovec	18.05.2020	Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1). Terapia dostępna wyłącznie dla dzieci bez jakiegokolwiek	Dzieci bez jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia z powodu SMA w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni). Pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem

				wcześniejszego leczenia z powodu SMA w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni).	rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 badani w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce lub prenatalnie w Polsce
--	--	--	--	--	--

Tabela 1. Lista leków o wysokim poziomie innowacyjności MZ z 09 Maja 2021r.[10]

31 Maja 2022r. Minister Zdrowia opublikował drugą listę TLI, na której znalazło się 8 technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich.

3.3. Finansowanie Badań Klinicznych nad chorobami rzadkimi przez Agencję Badań Medycznych (AMB)

Jako uzupełnienie działań podejmowanych przez Ministerstwo Zdrowia w zakresie poprawy sytuacji pacjentów z chorobami rzadkimi są konkursy organizowane i dofinansowywane przez Agencję Badań Medycznych. Na tę chwilę w ramach dwóch edycji konkursów organizowanych w roku 2021 oraz 2022 ABM przekazało 130 milionów na realizację projektów w zakresie niekomercyjnych badań klinicznych. Celem badań prowadzonych w ramach tych projektów jest dostarczenie danych naukowych na temat najskuteczniejszych produktów leczniczych i procedur medycznych dostępnych dla pacjentów.[27]

Aktualnie prowadzone badania ilustruje Poniższa tabela.

Ośrodek realizacji badania	Tytuł badania
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY	Wieloośrodkowe badanie kliniczne 2 fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność skojarzenia sargramostimu ze schematem D-VCd (daratumumab, bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) u nieleczonych pacjentów z amyloidozą łańcuchów lekkich (badanie STARLIGHT).
Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy	„FORMA – wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ketoanalogów aminokwasów egzogennych w profilaktyce zaburzeń odżywienia w zespole nercycowym”.
Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy	„VASCULITIS – Personalizowane leczenie immunosupresyjne z użyciem rituximabu wleczeniu układowych zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał ANCA – randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne”
Instytut "Pomnik - Centrum	„Otwarte randomizowane badanie kliniczne II fazy oceniające

Zdrowia Dziecka"	bezpieczeństwo i skuteczność rapamycyny w leczeniu rzadkich i ultrarzadkich chorób ośrodkowego układu nerwowego związanych z aktywacją szlaku mTOR u dzieci- BraimTOR"
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	„Pembrolizumab w Terapii Zaawansowanego, Progresującego Raka Kory Nadnerczy”.
Instytut Matki i Dziecka	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania regorafenibu u pacjentów z opornymi na leczenie pierwotnymi nowotworami kości (REGBONE).
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie	„PLACENTA_PL: Pierwsze polskie badanie niekomercyjne optymalizujące badania przesiewowe, prewencję i monitorowanie wczesnych ciężkich postaci niewydolności łożyska”.
Gdański Uniwersytet Medyczny	Ocena skuteczności walsartanu w zwalnianiu poszerzania się aorty u dzieci i młodych dorosłych z uwarunkowanymi genetycznie chorobami aorty piersiowej typu zespołu Marfana – wieloośrodkowe badanie randomizowane kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą (Valsartan in Children and Young Adults with Marfan-type Heritable Thoracic Aortic Diseases – Valsar-TAD, a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial)
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku	Randomizowane badanie kliniczne oceniające wpływ desmopresyny na ilość powikłań krwotocznych po biopsji nerki STOP BLEED (SafeTy Outcomes Post kidney Biopsy -randomized cLinical Evaluation of Efficacy of Desmopressin)
Gdański Uniwersytet Medyczny	„Badanie kliniczne obejmujące dzieci i młodzież z pierwotnym złośliwym nowotworem wątroby - wątrobiakiem zarodkowym (Hepatoblastoma) i rakiem wątrobowokomórkowym (Hepatocarcinoma) – POLPHITT”
Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego - Państwowy Instytut Badawczy	Sakubitryl/walsartan w zapobieganiu progresji choroby u pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory - wieloośrodkowe badanie randomizowane ARNI-ARVC

Tabela 2. Projekty współfinansowane przez ABM w ramach niekomercyjnych badań klinicznych w ramach chorób rzadkich wyfiltrowane z wyszukiwarki <https://wyszukiwarka.abm.gov.pl/index.php>

W 2021 roku dodatkowo został uruchomiony program opiewający na 100 mln zł przeznaczony na działalność badawczo rozwojową (m.in. poprawę dostępności diagnostyki) w terapii chorób rzadkich i ultra rzadkich.[11]

4. Realizacja działań Ministerstwa zdrowia na wybranych przykładach chorób rzadkich:

4.1. Mukowiscydoza

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate ang. Cystic Fibrosis – CF) to choroba genetyczna, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Jej przyczyną jest mutacja w genu kodującego białko CFTR (ang. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), położonego na długim ramieniu 7 chromosomu. Białko CFTR pełni m.in. rolę kanału chlorkowego, który jest zlokalizowany w błonie szczytowej komórek nabłonkowych gruczołów wydzielania zewnętrznego.[13]

W przypadku mutacji dwóch alleli genu CFTR dochodzi do braku syntezy białka, czy też syntezy zmniejszonej ilości i/lub nieprawidłowego białka. Następstwem czego, jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki. W konsekwencji zmniejszenia się zawartość wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych i gromadzenia się gęstej i lepkiej wydzieliny.[14]

4.1.1 Klasyfikacja CF Zgodnie z ICD-10 i obraz kliniczny

- E84.0 – CF z objawami ze strony układu oddechowego;

W układzie oddechowym mała objętość płynu około rzęskowego nabłonka uniemożliwia prawidłowe oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, a duże stężenie NaCl i zmiana pH płynu zmniejszają aktywność peptydów przeciwbakteryjnych.

- E84.1 – CF z objawami z przewodu pokarmowego;

Zmiany dotyczą przede wszystkim trzustki. Zagęszczona wydzielina blokuje przewody, upośledzając dostarczanie enzymów trawiennych do jelit. Zastój soku trzustkowego i spadek jego pH co powoduje stany zapalne i włóknienie trzustki, co ostatecznie prowadzi do niewydolności zewnątrzwydzielniczej narządu.

- E84.8 – CF z objawami ze strony innych narządów;

Zablokowanie światła i zatrzymanie rozwoju nasieniowodów u chłopców już w życiu płodowym. Zaburzenie zwrotnego wchłaniania chloru i wtórnie sodu w przewodach wyprowadzających gruczołów potowych prowadzi do zwiększenia zawartości NaCl w pocie.

- E84.9 – CF nieokreśloną.

Pojedyncze, izolowane objawy u chorych, u których zidentyfikowano przynajmniej jedną mutację genu CFTR nie są klasyfikowane jako CF.[13][14]

4.1.2. Terapia chorych na Mukowiscydozę

Terapia chorych na mukowiscydozę ze względu na jej złożoności i wieloukładowe objawy, wymaga zaangażowania wielodyscyplinarnego zespołu. Najlepiej gdy prowadzona jest w ośrodku specjalizującym się w leczeniu tej choroby, ponieważ to wtedy obserwowana jest szybsza i skuteczniejsza poprawa stanu klinicznego oraz funkcji płuc.[15]

Aktualnie dąży się do wczesnego rozpoznania i indywidualizacji terapii, by spowolnić progresję a nawet zmienić przebieg choroby. Kompleksowe postępowanie z pacjentem powinno obejmować:

- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej,
- leczenie żywieniowe i terapię zewnątrz wydzielniczej niewydolności trzustki,
- leczenie zmian zlokalizowanych w zatokach przynosowych,
- leczenie chorób towarzyszących oraz powikłań CF.[16]

Patofizjologia - etapy	Leczenie na danym etapie
mutacja genu CFTR	terapia genowa
nieprawidłowe/niedobór/brak białka CFTR	modulatory białka CFTR
zaburzenia transportu wody, jonów sodu i chloru w komórkach powierzchniowych dróg oddechowych	modulatory transportu jonów
obturacyja oskrzeli	Mukolityki (Dornaza alfa) , fizjoterapia dróg oddechowych, sól hipertoniczna w nebulizacji, bronchodylatory wziewne (beta 2 -mimetyki)
zakażenie	antybiotykoterapia wziewna
zapalenie	makrolidy
niewydolność oddechowa	tlenoterapia, nieinwazyjna wentylacja mechaniczna, transplantacja płuc

Tabela 3. Terapia chorych na mukowiscydozę w zależności od etapu choroby od mutacji genu CFTR do niewydolności oddechowej.[16]

4.1.3. Modulatory białka CFTR

Punktem przełomowym w terapii CF było zarejestrowanie w 2012 roku pierwszego leku działającego na przyczynę choroby czyli wpływającego na proces formowania i pracy białek CFTR. Leki te nie należą do kategorii terapii genetycznej, gdyż nie naprawiają wady genetycznej, są zaś modulatorami CFTR. Modulatory zatwierdzone do użytku klinicznego obejmują:

- Potencjatory - zwiększające funkcję białka na powierzchni komórki,
- Korektory - ułatwiają formowanie prawidłowej struktury przestrzennej białka CFTR i przez to zwiększają dostarczanie białka na powierzchnię komórki. [17][18]

Substancja czynna (nazwa handlowa)	Data rejestracji na terenie UE	Zarejestrowane wskazanie
IVA (Iwakaftor) (Kalydeco) [19]	23.07.2012 r.	Tabletki <ul style="list-style-type: none">• W monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z CF w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania (klasy III) genu CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R Granulat: <ul style="list-style-type: none">• Niemowlęta ≥ 4 mies., małe dzieci i dzieci z CF o masie ciała 5–25 kg, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.
LUM/IVA (Lumakaftor/Iwakaftor) (Orkambi) [20]	19.11.2015 r.	Tabletki <ul style="list-style-type: none">• Pacjenci w wieku ≥ 6 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR Granulat <ul style="list-style-type: none">• Dzieci w wieku ≥ 2 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR
TEZ/IVA (tezakaftor/iwakaftor) (Symkevi) [21]	31.10.2018 r. (pierwsza rejestracja 25.11.2020 r. (Poszerzenie wskazań	W skojarzeniu z iwakaftorem Tabletki Dorośli i dzieci z CF w wieku ≥ 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących

	rejestracyjnych o dzieci w wieku 6–11 lat.)	mutacji genu <i>CFTR</i> : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i3849+10kbC→T.
ELE/TEZ/IVA (iwakaftor/tezakaftor/ eleksakaftor) (Kaftrio) [22]	21.08.2020 r.	W skojarzeniu z iwakaftorem Tabletki W schemacie leczenia skojarzonego z IVA w dawce 150mg u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z minimalną wartością funkcji (MF).

Tabela 4. Modulatory *CFTR* – wskazania zarejestrowane w UE

W Polsce żyje 1800 do 2000 osób ze zdiagnozowaną mukowiscydozą. Prawdziwy przełom w ich leczeniu dokonał się w marcu 2022 r., gdy Ministerstwo Zdrowia wprowadziło program terapeutyczny w którym modulatory *CFTR* zostały objęte programem lekowym. Stało się to możliwe dzięki zamieszczeniu tych leków na liście leków o wysokiej wartości klinicznej sporządzonej w ramach Ustawy o Funduszu Medycznym. Aktualnie bierze w nim udział 13 ośrodków dla dzieci i dla dorosłych. Dzięki programowi prawie połowa wszystkich chorych, otrzymała nowoczesne leczenie modyfikujące przebieg choroby.[7]

Natomiast rozszerzenie refundacji nowoczesnych terapii lekowych w mukowiscydozie nie objęło:

- a) dzieci od 6. roku życia, które mają mutację Delta F508 na jednym allelu genu *CFTR*, a na drugim allelu mutację o minimalnej wartości funkcji – te dzieci muszą czekać do wieku 12 lat na wdrożenie leczenia (kuracja iwakaftor/tezakaftor/ eleksakaftor). W Europie jest ono zarejestrowane od 6. roku życia. W randomizowanych badaniach klinicznych [23] oraz porejestracyjnych, obserwacyjnych badaniach populacyjnych wykazano ich ogólne bezpieczeństwo i dobrą tolerancję w tej populacji pediatrycznej. Leczenie doprowadziło do znacznej poprawy czynności płuc, zmniejszenia częstotliwości zaostrzeń, a co za tym idzie poprawy jakości życia. Natomiast 6 lat oczekiwania na terapię zwiększa ryzyko hospitalizacji, stosowania antybiotykoterapii oraz rozwoju powikłań tj. cukrzyca, osteoporoza, polipy nosa oraz ogranicza codzienne funkcjonowanie.
- b) osób z mutacją Delta F508 na jednym allelu genu *CFTR* niezależnie od rodzaju mutacji na drugim allelu.

Refundacja leków dla tych dwóch wskazań objęłaby dostępem do leczenia ok. 125 dzieci w pierwszym przypadku oraz ok. 40 dzieci i ok. 300 dorosłych w drugim przypadku. [7]

4.2 Miastenia rzekomoporaźna (Myasthenia Gravis [MG])

Miastenia jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego-receptorowi acetylocholin (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase - MUSK). [14]

Szacuje się, że w Polsce jest około 5- 10 tysięcy pacjentów z tym schorzeniem. Natomiast w wyniku częstego błędnego przypisywania objawów miastenii następstwom incydentów naczyniowo-mózgowych w grupie starszych chorych, dane dotyczące rozpowszechnienia tej choroby mogą być niedoszacowane.[24] Pierwsze objawy mogą wystąpić w każdym wieku, natomiast szczyty zachorowań obserwuje się w wieku między 20-40 lat – głównie u kobiet i 60-80 lat głównie z przewagą mężczyzn.[25]

U ok 75% chorych stwierdza się przetrwałą grasicę lub jej przerost natomiast u 10% grasiczaka. W rdzeniu grasicy wykryto AchR na komórkach podobnych do komórek mięśniowych, a w ośrodkach rozrodczych stwierdza się pobudzone limfocyty B. Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe.[24]

4.2.1 Obraz Kliniczny

Pierwsze objawy choroby są najczęściej związane są z niedowładami mięśni w zakresie twarzy: opadania powiek, podwójne widzenie, trudności w mówieniu i połykaniu. W miarę rozwoju choroby może dojść do uogólnienia objawów, gdzie zajęte są inne grupy mięśni, głównie kończyn i tułowia. Zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w miastenii objawiają się niebolesnym osłabieniem mięśni poprzecznie prążkowanych nasilającym się w miarę powtarzania wysiłku fizycznego wymagającego ich rekrutacji i ustępującym po okresie odpoczynku (zjawisko

apokamnozy).[26] Najbardziej niebezpieczne jest zajęcie mięśni oddechowych. Dochodzi wówczas do przełomów miastenicznych, co może doprowadzić do śmierci.[27]

4.2.2 Leczenie Farmakologiczne

W terapii MG można wyróżnić dwa główne kierunki:

- a) Pierwszą linię leczenia stanowią inhibitory cholinesterazy (Pirydostygmina i Ambenonium), czyli enzymu rozkładającego acetylocholinę. Substancje te jedynie poprawiają funkcję mięśni natomiast nie prowadzą do zatrzymania procesu chorobowego. Podczas ich stosowania występuje ryzyko wystąpienia przełomu cholinergicznego, czyli zatrucia lekami. Dlatego należy równolegle stosować preparaty hamujące działanie układu immunologicznego. Jako leki z wyboru stosowane są steroidy, których długotrwałe stosowanie wiąże się z licznymi działaniami ubocznymi. Znaczna część pacjentów jest zmuszona przerywać leczenie z powodu nadciśnienia, nadwagi, cukrzycy, trudnego gojenia się ran czy osteoporozy;
- b) Drugą linię leczenia stanowią leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna czy mykofenolanem mofetylu). Efekt kliniczny ich stosowania pojawia się późno, po kilku miesiącach, dlatego terapię immunosupresyjną łączy się z steroidową. Dużym problemem stanowią powikłania, a jednocześnie rzadko uzyskuje się spodziewane efekty kliniczne, mianowicie pełną remisję choroby.

W przypadku zaostrzeń tj. przełomu miastenicznego stosowane są szybko działające terapie immunomodulacyjne tj. dożylnie wlewy immunoglobulin ludzkich (IVIg) oraz zabiegi wymiany osocza (PLEX). [28][29]

4.2.3 Nowe terapie

a) Przeciwciała monoklonalne

Wskazane u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Jak na tę chwilę nie są w Polsce refundowane. Natomiast jedno z nich mianowicie Efgartigimod zostało pozytywnie zaopiniowane przez AOTMiT w raporcie oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 w leczeniu uzupełniającym do standardowej terapii dorosłych pacjentów. Jest zatem duża szansa, że lek niebawem zostanie objęty refundacją w ramach programu lekowego. Efgartigimod (nazwa handlowa: Vyvgart) jest blokerem noworodkowego receptora Fc (fragment Fc ludzkiej immunoglobuliny G1), który redukuje stężenie przeciwciał i autoprzeciwciał klasy G (IgG) poprawiając w ten sposób zdolność mięśni do skurczenia się i łagodząc objawy choroby oraz ich wpływ na codzienne czynności. Został dopuszczony do obrotu 10 sierpnia 2022r.[30] Preparat ten jest podawany w postaci jednogodzinnego wlewu dożylnego w cyklach, raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną. [31][32]

b) Kladrybina – lek w fazie badań klinicznych

Kladrybina jest lekiem stosowanym od ponad 30 lat w leczeniu m.in. przewlekłej białaczki limfatycznej, chłoniaków nieziarnicznych czy stwardnienia rozsianego. Mechanizm działania kladrybiny postanowił wykorzystać Zespół Kliniki Neurologii, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie który opublikował w 2019 roku doświadczenia kliniczne z zastosowaniem krótkiego kursu kladrybiny, jako nowatorskiej metody rekonstytucji immunologicznej w MG. [33]

W badaniu otwartej próby w którym 13 pacjentów otrzymało Kladrybinę, 11 z nich osiągnęło znaczącą poprawę kliniczną mierzoną za pomocą MGC (ang. Miastenia Gravis Composite - skala oceny stanu klinicznego podczas terapii). Średni wynik MGC obniżył się z 15,1 do 6,3 punktu w ciągu 4 miesięcy obserwacji, a dawka prednizonu została zredukowana z 9,5 do 1,9 mg. Żaden z pacjentów nie wymagał dożylnego leczenia immunoglobulinami ani wymiany osocza, a w okresie badania nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane.

Kladrybina jest lekiem, który eliminuje wybiórczo limfocyty B i T działając bezpośrednio na mechanizm MG. Lek wnika zarówno do limfocytów w fazie podziału, jak i spoczynku. Szczególnie istotny jest brak toksyczności w stosunku do innych komórek organizmu. W kolejnej fazie następuje odbudowa komórek układu immunologicznego, zostają wytworzone limfocyty nie atakujące własnego organizmu. Dlatego możliwe jest podawanie tylko cykli leczenia zamiast stosowania terapii przewlekłej.[34]

Kontynuacja badania nad Kladrybiną w leczeniu MG, była możliwa dzięki otrzymaniu dofinansowania przez Agencję Badań Medycznych w ramach konkursu nr ABM/2019/1 na działalność badawczo-rozwojową w zakresie niekomercyjnych badań klinicznych. Tytuł badania „Badanie kliniczne 2 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dodania Kladrybiny w leczeniu modyfikującym przebieg seropozytywnej miastonii rzekomoporaźnej”, okres realizacji projektu: 01.07.2020r. - 30.06.2026r.

Niekomercyjne badania kliniczne przyczyniają się do lepszego poznania choroby, w tym chorób rzadkich i umożliwiają weryfikację nowych metody leczenia pod kątem tolerancji i skuteczności. Badania te są niezwykle istotne dla poszerzenia wiedzy i rozwoju praktyki klinicznej w zakresie stosowania leków będących już na rynku, w populacjach lub wskazaniach innych niż pierwotne. [35]

5. Podsumowanie

Na choroby rzadkie, mimo swojej nazwy, cierpi ok. 2-3mln osób w Polsce. Dotychczas nieliczna grupa pacjentów miała dostęp do skutecznych nowoczesnych terapii. Za sprawą wprowadzonych przez MZ zmian w ostatnich latach znacznie rozszerzył się dostęp do refundowanej farmakoterapii w obszarze chorób rzadkich. Było to możliwe m.in. dzięki zwiększeniu budżetu refundacyjnego. Przez ostatnie 4 lata do programu refundacyjnego zostało włączonych ok. 300 pozycji (w ciągu wcześniejszych 8 lat, jedynie 200 pozycji) wykorzystywanych w leczeniu chorób rzadkich nieonkologicznych i onkologicznych. W samym roku 2022 było to 100 cząsteczek, a kolejne są w trakcie procesu wnioskowania refundacyjnego. Mimo to, nadal istnieje wiele obszarów które wymagają dalszych działań tj. utworzenie sieci centrów eksperckich, opracowanie ścieżek terapeutycznych, rozbudowa badań przesiewowych noworodków pod kątem chorób rzadkich czy uruchomienie wkrótce specjalnej internetowej platformy informacyjnej.

Wprowadzone zmiany spotkały się także z krytycznymi opiniami mówiącymi o komplikacji systemu finansowania ochrony zdrowia, czy też niejasności dotyczących definicji i szczegółów procesu oceny technologii lekowych oraz metodyki ich oceny. Zaowocowały jednak widocznym postępowaniem w rozwoju opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi a ich doskonalenie daje nadzieję na dalszy postęp w tym obszarze. [7][36]

Bibliografia

- [1] Katarzyna Pałka, Kinga Frelas, Katarzyna Rumiancew, Tomasz Kiełczewski, Ewa Kamińska, Arlen Marciniak, Anna Smaga Marcin Piekłak. „Choroby rzadkie dostępność terapii: przegląd rozwiązań i rekomendacje dla Polski.” październik 2020.
- [2] Magdalena Władusiuk, Monika Małowicka, Edyta Grabowska, Małgorzata Gałązka-Sobotka, Jerzy Gryglewicz, we współpracy z HTA Consulting Maria Libura. „Choroby rzadkie w Polsce, stan obecny i perspektywy.” Warszawa, styczeń, 2016.
- [3] Aymé S. Rodwell C. „eds., “2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe”.” 2014.
- [4] <http://www.archiwum.mz.gov.pl/leczenie/choroby-rzadkie/>. (Dostęp, marzec 18, 2023r.)
- [5] Stanowisko Komitetu Rozwoju Człowieka Polskiej Akademii Nauk w sprawie opieki nad pacjentami z rzadkimi chorobami w Polsce. *Stanowisko Komitetu Rozwoju Człowieka Polskiej Akademii Nauk w sprawie opieki nad pacjentami z rzadkimi chorobami w Polsce*. Warszawa, 2009.
https://instytucja.pan.pl/images/stories/pliki/wydzialy/wydzial_vi/2011/Stanowisko_nr_1 (data uzyskania dostępu: Marzec 17, 2023).
- [6] Rada Unii Europejskiej. (2009) Zalecenie rady z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób 2009/C 151/02. Dostęp: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32009H0703%2802%29&from=PL> (24.042016).
- [7] <https://www.termidia.pl/mz/Nowe-szanse-w-terapii-chorob-rzadkich-,50461.html>
(data uzyskania dostępu: Kwiecień 29, 2023)
- [8] Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich
- [9] Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym
- [10] Władysiuk M., Plisko R. Innowacje. Fundusz Medyczny, Kraków 2021
- [11] <https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/fundusz-medyczny-i-leki-mz-podsumowuje-dla-cwz>,
(data uzyskania dostępu: Kwiecień 29, 2023).
- [12] <https://abm.gov.pl/pl/aktualnosci/767,Agencja-Badan-Medycznych-sfinansuje-badania-nad-chorobami-rzadkimi.html>, 2023-04-29, 14:31
- [13] „Walkowiak J., Pogorzelski A., Sands D., Skorupa W., Milanowski A., Nowakowska A, Orlik T., Korzeniewska-Eksterowicz A., Lisowska A., Cofta S., Minarowska A., Piotrowski R., Popiel A., Rachel M., Sobczyńska-Tomaszewska A., i in. (2009) Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy. *Standardy Medyczne* 6:352–378.”
- [14] „Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2019.”
- [15] Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K i wsp. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2014; 13 Suppl 1: S3-22.

- [16] Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Batura-Gabryel H, Pierzchała W. (2017) ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1. *Pediatrics Polska* 92(4):431–445.
- [17] CFTR Modulator Therapies. Cystic Fibrosis Foundation <https://www.cff.org/Life-With-CF/Treatments-and-Therapies/Medications/CFTR-Modulator-Therapies/>. Dostęp Marzec 20, 2023;
- [18] Shiferaw D, Faruqi S. (2019) Profile of tezacaftor/ivacaftor combination and its potential in the treatment of cystic fibrosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 15:1029–1040
- [19] ChPL Kalydeco. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201125149634/anx_149634_pl.pdf (14.1.2021).
- [20] ChPL Orkambi. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_pl.pdf (1.6.2020).
- [21] ChPL Symkevi. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201125149494/anx_149494_pl.pdf (28.4.2020).
- [22] ChPL Kaftrio. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_pl.pdf (9.10.2020).
- [23] A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817>
- [24] „Ocena różnych wariantów leczenia immunoaktywnego w zapobieganiu zaostrzeniom i kontrolowaniu nasilenia objawów miastonii ze szczególnym uwzględnieniem postaci ocznej”, autor: Dr Dariusz Baranowski, Praca Doktorska Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- [25] Strugalska-Cynowska H, Hausmanowa-Petrusewicz I: Terapia w miastonii i zespołach miastenicznych. *Neurologia Praktyczna* 2004, 2: 105-117
- [26] Vincent. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2(10):797-804
- [27] <https://abm.gov.pl/pl/aktualnosci/1292,Dzien-Chorob-Rzadkich-projekty-ktore-moga-zmienic-zycie-pacjentow-ciepiacych-na-.html> dostęp Marzec 25, 2023
- [28] <https://www.termedia.pl/mz/Prof-Konrad-Rejda-o-przelomowym-sposobie-leczenia-miastonii,36527.html>; dostęp Marzec 18, 2023
- [29] *Postępowanie terapeutyczne w miastonii*, Aneta Kostera-Pruszczyk, Farmakoterapia chorób układu nerwowego, Via Medica, SSN 1734–5251]
- [30] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf dostęp, Kwiecień 23, 2023
- [31] Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023; Nr: 31/2023; Data ukończenia: 15.03.2023
- [32] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf dostęp Kwiecień 29, 2023

[33] K Rejdak , S Szklener , A Korchut , D Baranowski, Cladribine in myasthenia gravis: a pilot open-label study; Eur J Neurol. 2020 Mar;27(3):586-589.

[34] *Kurier Medyczny* 01.2020 "Przełom w sposobie leczenia miastenii"

[35] <https://www.umlub.pl/nauka/badania-kliniczne-i-niekomercyjne/badanie-kliniczne-2-fazy/>, dostęp 29 Kwietnia, 2023

[36] <https://www.termedia.pl/poz/Choroby-rzadkie-tylko-z-nazwy,50634.html> , dostęp Maj 1, 2023.