

PROF. DR. SC. IGOR AURER, DR. MED.

NE ZABORAVITE, I U VRIJEME COVID-A LJUDI OBOLJEVAJU OD RAKA

PRIJE GOTOVO ČETRDESET GODINA U KBC-U ZAGREB REALIZIRANA JE PRVA TRANSPLANTACIJA KOŠTANE SRŽI, A OD OVE GODINE PRVI SU U HRVATSKOJ I U OVOM DIJELU EUROPE KOJI PRIMJENJUJU CAR-T TERAPIJU ZA LIJEČENJE AKUTNE LIMFOBLASTIČNE LEUKEMIJE KOD MLADIH I DIFUZNOG B-VELIKOSTANIČNOG LIMFOMA KOD ODRASLIH BOLESNIKA. O ISHODIMA KOJE POSTIŽU UZ PRIMJENU NAJSUVREMENIJIH TERAPIJSKIH OPCIJA I NEZADOVOLJENIM MEDICINSKIM POTREBAMA KAD JE RIJEČ O ZLOČUDNIM HEMATOLOŠKIM BOLESTIMA RAZGOVARALI SMO S PROF. DR. SC. IGOROM AUREROM, PROČELNIKOM ZAVODA ZA HEMATOLOGIJU KLINIKE ZA UNUTARNJE BOLESTI, KBC ZAGREB

REDAKCIJA PHARMABIZ

Ako usporedimo liječenje zloćudnih hematoloških bolesti danas i prije dvadesetak godina, što se promijenilo?

Danas je liječenje puno uspješnije, uz značajno veći broj dostupnih terapijskih mogućnosti. Prije dvadesetak godina su na raspolaganju za liječenje zloćudnih bolesti bili citostatici, dakle kemoterapija, i zračenje. Danas uz to imamo i velik broj lijekova koji djeluju na različitim mjestima i na različite načine, uključujući imunoterapiju, lijekove koji ciljano djeluju na unutarstanične procese, imamo mogućnost *in vitro* manipulirati stanicama i transplantirati takve manipulirane stanice bolesniku itd. Velik broj novih terapijskih opcija koje imamo na raspolaganju omogućio je značajno bolje preživljavanje za velik broj oboljelih od zloćudnih hematoloških bolesti. I dalje pojedine entitete liječimo na isti način kao prije dvadesetak godina, no u znatno manjoj mjeri. Danas bolesnici žive duže, stariji bolesnici mogu dobiti terapiju i napravili smo vrlo velik pomak u odnosu na prošlo tisućljeće.

CAR-T terapija je od početka ove godine dostupna u RH. Koliko pacijenata je već liječeno? Kakvi su ishodi?

Zasad smo liječili pet bolesnika. Dva s akutnom limfoblastičnom leukemijom, a tri s B-velikostaničnim limfomom. Proizvodnja pripravka za još dva bolesnika s B-velikostaničnim limfomom je u tijeku i trebali bismo ih liječiti sljedeći mjesec. Jedna bolesnica koju smo htjeli liječiti nije dočekala pripravak, nažalost, preminula je prije nego što smo ga mogli primijeniti. Što se



PROF. DR. SC. IGOR AURER, DR. MED.,
SPECIJALIST INTERNIST, SUBSPECIJALIST
HEMATOLOGIJE, PROČELNIK ZAVODA ZA
HEMATOLOGIJU KLINIKE ZA UNUTARNJE
BOLESTI KBC ZAGREB

tiče ishoda, oni su mješoviti. Jedan bolesnik s akutnom limfoblastičnom leukemijom je dobro i bez znakova bolesti, a preminula su dva liječena bolesnika s limfomom. Uspjeh metode je, prema literaturnim podacima, oko jedne tre-

nijim linijama, zasad još nema rezultata ispitivanja koji bi to potvrdili, no rezultati studije s CAR-T u drugoj liniji liječenja bi možda već ove godine mogli biti prikazani.

Koliko traje specifična proizvodnja CAR-T terapije za pojedinog bolesnika?

Odobreni i registrirani oblik liječenja uključuje centralnu proizvodnju. Pritom je prvi korak uzimanje stanica od bolesnika koje zatim šaljemo proizvođaču. Slijedi proces proizvodnje koji tehnološki traje najmanje dva tjedna i potom nam proizvođač vraća proizvedenu terapiju za tog bolesnika. U početku, kada je terapija tek postala dostupnom, zbog velikog broja zahtjeva i ograničenog proizvodnog kapaciteta terapija se čekala i po dva mjeseca. Otkad su pokrenuti novi proizvodni centri u Europi, konkretno za naše pacijente terapija se proizvodi u Švicarskoj, čekanje se svelo na manje od mjesec dana što je, vjerujem, tehnološki minimum kad uzmemo u obzir transport, proizvodnju, kontrolu kvalitete itd.

IZGLEDA DA JE ZBOG COVID-A RAK STAVLJEN NA DRUGO MJESTO

ćine, možda čak i nešto manje pa smo, barem u fazi bolesti u kojoj se sada koristi - u trećoj ili kasnijoj liniji liječenja, još uvijek daleko od rješavanja problema. Iako se očekuju bolji ishodi ako bi se liječenje CAR-T terapijom primijenilo u ra-

Zasad je CAR-T odobrena za liječenje akutne limfoblastične leukemije i B-velikostaničnog limfoma, no istražuje li se potencijal ove stanične, odnosno genske terapije i u drugim indikacijama?

Objavljeni rezultati zasad pokazuju čak bolji učinak kod bolesnika s manje agresivnim limfocitarnim tumorima, poput limfoma plaštenih stanica, folikularnog limfoma i sl., pa se očekuje da će to biti sljedeća područja registracije CAR-T terapije. Za druge vrste tumora je to još uvi-

drška je izostala. I na kraju, naši bolesnici imaju dostupan velik broj lijekova koje, na primjer, nemaju bolesnici u Poljskoj, koja ima desetorostruko više stanovnika pa automatski imaju i manje interesa za sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju jer sličan lijek mogu dobiti i bez toga.

CAR-T TERAPIJA BI MOGLA DJELOVATI U GOTOVO SVIH TUMORA KOD KOJIH SE UTVRDE ODGOVARAJUĆI BILJEZI

jek u eksperimentalnoj fazi. Primjerice, u Kini se posebno intenzivno radi na lokalnoj proizvodnji CAR-T stanica usmjerenih na različite antigene pa jedan bolesnik primi zaredom više različitih CAR-T stanica. O tome su već objavili brojne radove i priopćenja na kongresima. Čini se da je to jedan od smjerova u kojem bi polje moglo ići, iako je riječ o drugačijoj organizaciji i regulatornom okviru koji kineskim znanstvenicima omogućuje da uz puno manje administrativnih ograničenja koriste te eksperimentalne terapije nego što je to moguće u EU.

U teoriji, potencijal CAR-T terapija je vrlo širok. Ako se nađe prava kombinacija antigena, tj. proteina na površinama stanica na koje se može usmjeriti njihovo djelovanje, CAR-T terapija bi mogla djelovati u gotovo svih tumorima kod kojih se utvrde takvi biljezi.

Često svjedočimo odlasku hrvatskih pacijenata u inozemstvo na liječenje, a najčešće je zapravo riječ o kliničkim ispitivanjima lijekova. Jeste li zadovoljni brojem kliničkih ispitivanja lijekova u Hrvatskoj? Možemo li ga povećati i na koji način?

Nitko nije zadovoljan brojem kliničkih ispitivanja koja se provode u Hrvatskoj. Nekoliko je razloga za to. Prvo, mala smo zemlja i sukladno tome imamo i malo bolesnika. Nadalje, regulativa vezana za klinička ispitivanja donesena na razini EU zahtijeva prilično opsežan administrativni postupak u svakoj državi jer nema centralnog odobravanja ispitivanja na europskoj razini. Očekivano, s obzirom na dugotrajnost administrativnog procesa, interes za pokretanjem kliničkog ispitivanja imaju jedino farmaceutske kompanije koje tada biraju između primjerice Njemačke, koja ima 20 puta veći broj stanovnika, i Hrvatske pa nije teško pretpostaviti koga će izabrati. Usto, naše bolnice nemaju administrativnu podršku koja bi omogućila da registracija kliničkog ispitivanja ide brzo i efikasno, već se sve svodi na aktivnosti glavnog istraživača i tvrtki koje se profesionalno bave kliničkim istraživanjima. Dakle, ta po-

Koje su još nezadovoljene medicinske potrebe kad je riječ o zloćudnim hematološkim bolestima?

Ostvarili smo velik napredak u liječenju, no i dalje značajan dio bolesnika umire od svojih bolesti te bih se usudio reći da nema bolesti u kojoj nema nezadovoljenih medicinskih potreba. Među entitetima koji i dalje imaju najlošiju prognozu su agresivni mijeloidni tumori poput mijelodisplazije i akutne mijeloidne leukemije. I u tom području se ostvaruju pomaci uz ciljane terapije, biološki aktivne lijekove koji će, čini se, moći nešto promijeniti, no i dalje su to učinci od šest mjeseci, godinu do godinu i pol,

a ne nešto što omogućuje izlječenje. Također, u području T-staničnih limfoma ništa se značajno nije dogodilo posljednjih dvadesetak godina, osim kod anaplastičnog velikostaničnog limfoma kod kojeg je postao dostupan brentuksimab vedotin, iako još uvijek nije dostupan u prvoj liniji liječenja na teret HZZO-a. Nažalost, u puno bolesti još nismo ostvarili konačni cilj, ne samo da produljimo život već i da izlijemo naše bolesnike.

Koliki je značaj pravovremene dijagnoze kad je riječ o zloćudnim hematološkim bolestima? Nerijetko, kao što je to slučaj kod multiplog mijeloma, te bolesti imaju nespecifične simptome. Na koje upozoravajuće znakove, osobito u ovim COVID-19 okolnostima, liječnik obiteljske medicine treba obratiti posebnu pozornost?

Pandemija COVID-19 uzrokuje nevoljkost pacijenata da se obrate svom liječniku, a liječnici obiteljske medicine često nemaju mogućnost pregledati bolesnika, već s njime komuniciraju na neki virtualni način. Posljedično, u cijeloj Europi odnosno cijelome svijetu je zapažen smanjeni broj novootkrivenih bolesnika sa zloćud-



CAR-T TIM ZA LIMFOME, KBC ZAGREB

nim bolestima, što je npr. kod karcinoma dojke katastrofalno jer znači da ćete iduće godine imati uznapredovale karcinome dojke i te će žene umrijeti od bolesti koju se moglo izliječiti da su na vrijeme došle liječniku. I mi smo primijetili da imamo manje novootkrivenih bolesnika, ali i da sada zaista imamo bolesnike koji dolaze s tako uznapredovalom bolešću da im više ne možemo pomoći. Nažalost, oni umiru uslijed toksičnosti raspada tog velikog tumora. Stoga apeliram na sve liječnike obiteljske medicine da pregledaju bolesnike, makar u zaštitnoj opremi, jer nije svejedno otkrije li se rak na vrijeme, kada ga se može liječiti, ili kad je uznapredovao, kad čak ni najefikasnija terapija više neće pomoći.

Kad je riječ o multiplom mijelomu, problem je što on ima simptome čestih bolesti. Zbog oštećenja kostiju ljude bole leđa. Svakog od nas bole leđa, no vrlo mali broj ima multipli mijelom. Kod takvih nespecifičnih smetnji je teško postaviti dijagnozu. Kod multiplog mijeloma je karakteristična visoka sedimentacija koju ne možete objasniti na neki drugi način, zatim anemija kronične upalne bolesti koja može biti uzrokovana nizom drugih bolesti. Nažalost, nema načina da brzo dijagnosticirate rijetku bolest koja ima takve nespecifične simptome, no njihova istovremena prisutnost trebala bi pobuditi sumnju na moguću zloćudnu bolest.

Ako usporedimo ishode liječenja zloćudnih hematoloških bolesti u Hrvatskoj s europskim prosjekom, kakvi su nam rezultati?

Teško je reći što je europski prosjek jer tu spadaju zemlje poput Albanije, Kosova i sl., a kad je riječ o EU i tu imate nekoliko „crnih točaka“, gdje ne znate kakvi su zapravo ishodi liječenja, npr. neke baltičke zemlje, Bugarska i



su rezultati liječenja bolesti koje su neizlječive, ali se mogu dobro liječiti dostupnim lijekovima, u najmanju ruku jednako dobri kao u Europi po pitanju trajanja odgovora na prvu liniju liječenja. Međutim, rezultati su lošiji od rezultata najrazvijenijih zemalja u kasnijim linijama liječenja jer Hrvatska ipak kasni godinu do dvije s odobravanjem novih lijekova, a oni se obično prvo odobravaju u kasnijim linijama pa bolesnici tada imaju lošiji izbor terapija. Istovremeno, imamo i manje kliničkih ispitivanja pa bolesnici imaju slabiju dostupnost lijekova koji se ispituju.

Ima li Hrvatska kvalitetan Registar za rak, ali i strategiju za borbu protiv zloćudnih bolesti?

Registar za rak je jako dobar alat za praćenje incidencije. Problem Registra za rak je u tome što ne možemo izdvojiti neke entitete jer je MKB klasifikacija koja se koristi stara i ne odgovara klasifikaciji kojom se mi služimo. Međutim, za praćenje pojavnosti bolesti on je jako dobar. Dodatno, cijela Europa ima problem s registri- ma koji je proizašao iz regulative zaštite osobnih podataka te smo ponekad dojma da zakonodavac ne želi imati registre.

Srećom hrvatski hematolozi jako dobro međusobno surađuju. Kod entiteta za koje smo napravili analize rezultati pokazuju ono što sam gore naveo. Nismo loši po pitanju dostupnosti podataka, naprotiv, s obzirom na našu dobru međusobnu suradnju, smatram da smo među boljima.

Što se tiče strategije borbe protiv raka, nažalost, već dugi niz godina je u izradi Nacionalni plan za borbu protiv raka u kojoj i sam sudjelujem, no iz administrativnih i političkih razloga, on još nije usvojen te smo jedna od posljednjih zemalja u EU koja ga nema. Izgleda da je zbog COVID-a rak stavljen na drugo mjesto i imam dojam da je administracija izgubila interes da se taj projekt brzo završi. ■

PREŽIVLJENJE BEZ PROGRESIJE BOLESTI U PRVOJ LINIJI LIJEČENJA JE JEDNAKO ILI NEŠTO BOLJE OD EUROPSKOG PROSJEKA

sl. Mi se uvijek uspoređujemo sa zapadnoeuropskim zemljama poput Njemačke, Francuske i skandinavskim zemljama koje su ipak značajno bogatije od nas. U našem Centru su rezultati liječenja bolesti koje se mogu izliječiti na početku, agresivnim liječenjem, jako dobri. Kod Hodgkinovog i B-velikostaničnog limfoma su i bolji od europskog prosjeka. U Hrvatskoj

Dakle, prema našim analizama, preživljenje bez progresije bolesti u prvoj liniji liječenja je jednako ili nešto bolje od europskog prosjeka. Ukupno preživljenje je nešto lošije jer imamo nešto slabiju dostupnost terapija za kasnije linije liječenja, terapija koje ne omogućuju izlječenje, ali produžuju život za nekoliko mjeseci ili koju godinu.