

# PRVÝ POLROK LIEČBY CYSTICKEJ FIBRÓZY NA SLOVENSKU

Jedným zo 4 liekov (ivakaftor; lumakaftor, ivakaftor; tezakaftor, ivakaftor; ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor) určených na liečbu zriedkavých chorôb, ktoré vstúpili v minulom roku do úhradového systému na Slovensku, je liek s kombináciou účinných látok ivakaftor a lumakaftor. Liek bol registrovaný Európskou liekovou agentúrou ešte v novembri 2015. Na Slovensko sa dostal až o 5 rokov. Za tento čas na európskom trhu pribudli ďalšie korektory a modulátory CFTR génu, ktoré preukázali signifikantný benefit oproti dovtedy existujúcej liečbe týmto liekom. Napriek tomu, september 2020 bol veľkým dňom pre pacientov s cystickou fibrózou na Slovensku. Prečo?

■ Kým pacienti v Európe sa už roky liečili korektormi a modulátormi CFTR génu, slovenskí pacienti nemali s touto liečbou žiadne skúsenosti. Postupne, ako rástli, silnela aj choroba a oni nad ňou strácali kontrolu, mnohí zaplatili vlastným životom.

## Ako to vidia pacienti?

Výrobca nemal na Slovensku zastúpenie a slovenská lieková politika bola pre neho ťažko čitateľná. Pacienti sa však nevzdávali. Opakovane robili osvetu, snažili sa dostať do povedomia výrobcu, európskych organizácií rodičov a pacien-

ceste sme sa všetci mnohé naučili a aj to motivovalo pacientov s cystickou fibrózou zdieľať s odborníkmi benefity liečby, o ktoré sa s vami dnes chceme podeliť.

## Liečba z pohľadu pacientov

Z 300 CF pacientov na Slovensku sa k liečbe dostalo približne 60 pacientov, vhodných podľa typu genetickej poruchy. Vo februári 2020 počas 10 dní sa 35 respondentov liečených týmto liekom dobrovoľne zapojilo do online prieskumu, aby zhodnotili benefit liečby po prvom polroku liečby. Viac ako polovica res-

## Nová liečba a dýchací systém

Až 7 z 10 liečených pacientov skonštatovalo subjektívne zlepšenie zdravotného stavu. Skoro každý druhý liečený pacient (45,2 %) zaznamenal zníženie počtu infekcií a masívne uvoľnenie spúta. Zlepšila sa aj kvalita kašľa. Viac ako polovica pacientov (62 %) hodnotila kašeľ ako menej intenzívny, dráždivý či produktívny. Nie všetci pacienti mali skontrolované funkčné ukazovatele pľúc (FEV1), avšak najmä u detských pacientov sa výrazne zvýšili – v priemere o 30 %. Pacienti uvádzajú masívne uvoľnenie spúta, starých, usadených blokácií pľúc, prečistenie dlho blokováných úsekov a častí pľúc. Zlepšila sa saturácia kyslíkom a zredukovalo sa používanie kyslíkového prístroja.

## Nová liečba a tráviaci systém

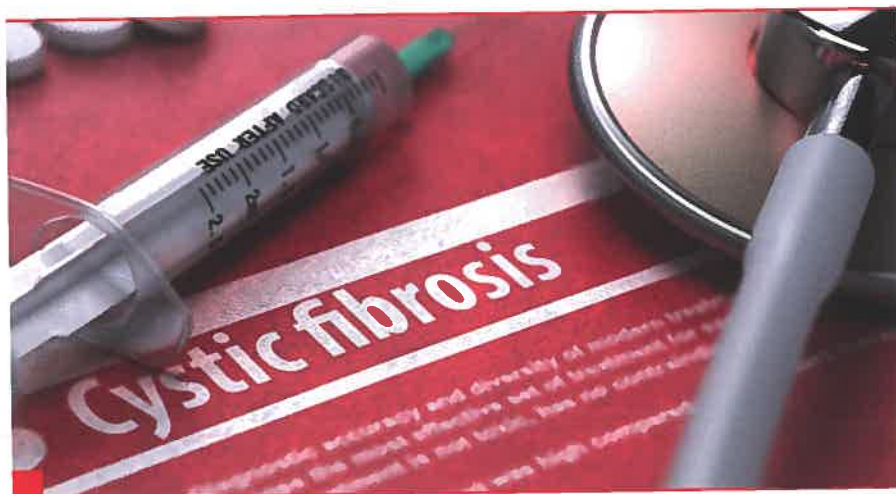
Priaznivý efekt bol pozorovaný aj na trávenie. Pankreas je druhým najviac postihnutým orgánom pri ochorení CF, často úplne nefunkčný orgán. Pacient trvalo, celý život užíva náhradné tráviace enzýmy s každým jedlom a často aj inzulin. Strata hmotnosti je základným prejavom ochorenia a vedie k terminálnej

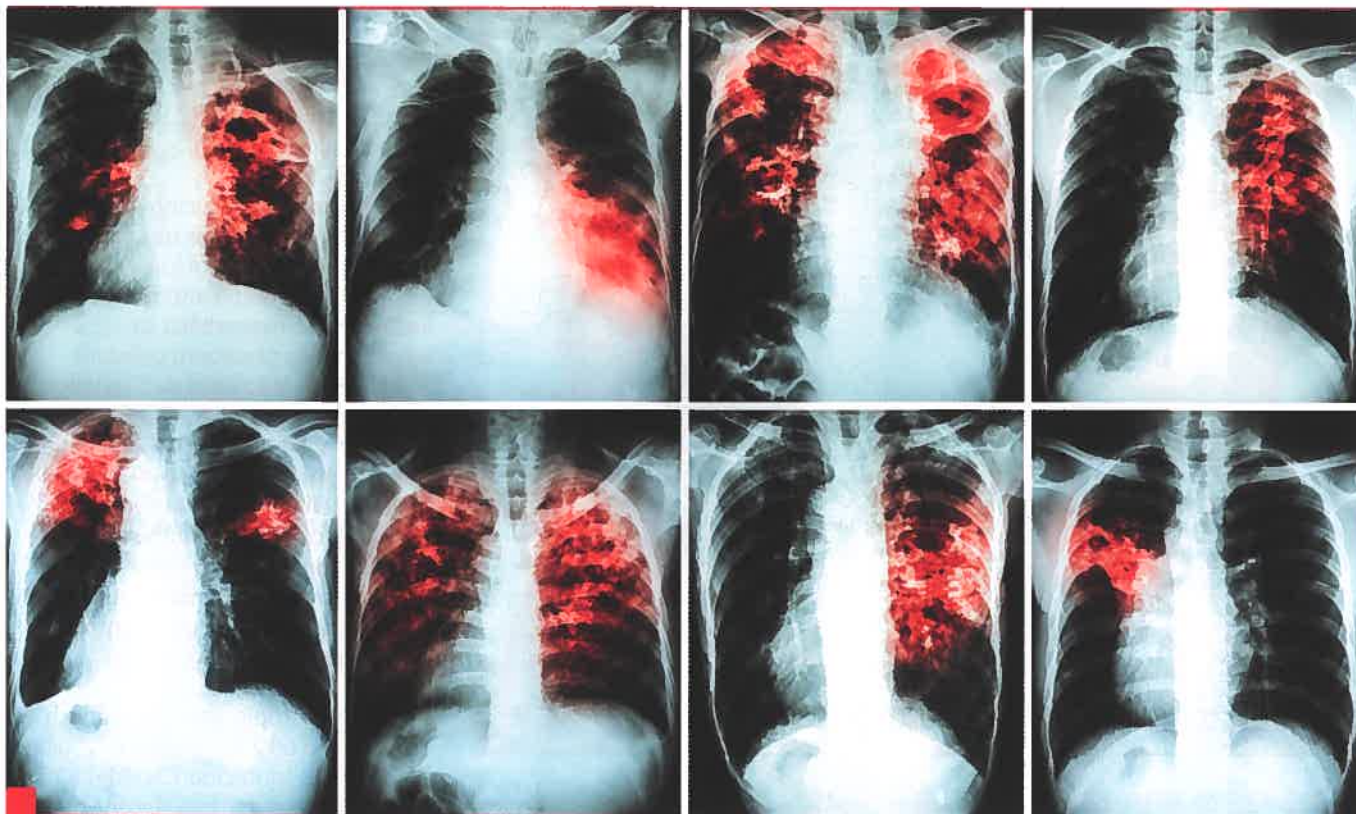
„Kým pacienti v Európe sa už roky liečili korektormi a modulátormi CFTR génu, slovenskí pacienti nemali s touto liečbou žiadne skúsenosti.“

tot, centier, ktoré realizovali štúdie pomocou týchto liekov v zahraničí, rovnako našich inštitúcií, organizovali odborné podujatia, konferencie a zdôrazňovali veľkú medicínsku potrebu, ako aj silnú vôľu žiť. Ľady sa postupne začali lámať, výrobca sa rozhodol podať žiadosť a čo je ešte dôležitejšie, žiadosť bola akceptovaná a liek sa dostal o úhradového systému.

Pre pacientov, ale aj odborníkov to bol veľký deň. Konečne, prvýkrát v histórii, mohli zasiahnuť do mechanizmu choroby cystická fibróza (CF). Pripomeňme, že táto liečba a jej modernejšie verzie sú už dostupné vo viac ako 40 krajinách. Z celkovo 90 000 pacientov s cystickou fibrózou na svete postupne pokrýje až 90 % z nich, momentálne je to už približne 70 %. Spolu s našou krajinou sa liečba konečne dostala aj do ostatných krajín nášho regiónu a v EÚ už prakticky nie je krajina, kde táto liečba nie je zavádzaná. Na tejto dlhej priekopníckej

pondentov (61 %) sa liečilo 3 – 6 mesiacov. V súbore prevažovali dievčatá (71,4 %) do 18 rokov. Úspechom je, že najmladší pacient mal podobne, ako v klinických štúdiách 2 roky. Až 8 pacientov z 10 na liečbe ocenilo celkové zlepšenie zdravotného stavu.





špirále neprospievania, chudnutia, zhoršeniu dýchacích funkcií a ďalšej následnej straty hmotnosti.

Ďalšími dôsledkami sú osteoporóza, chýbajúca rovnováha minerálov a živín v tele pacienta. Viac ako polovica pacientov (64,5 %) si udržala svoju hmotnosť alebo dokonca pribrala. Hoci liečba neredukovala potrebu tráviacich enzýmov, väčšina pacientov znášala liečbu dobre a tráviace problémy skôr ustúpili. Až 7 z 10 pacientov uvádza celkovú úpravu trávenia, pravidelné vyprázdňovanie, lepšie natrávenie potravy.

### Ďalšie prejavy liečby

U niektorých pacientov, v niektorých centrách, už bola meraná úroveň chloridov v pote po nasadení liečby. Táto je prejavom, že chloridový kanál je otvorený alebo zatvorený. Pri doteraz meraných výsledkoch bol nameraný pokles, čo jednoznačne ukazuje priestupnosť chloridového kanála. Je potrebné vykonať merania u všetkých liečených pacientov.

Ďalšie prínosy hlásené pacientami: zlepšený stav pokožky, vlasov, úprava prejavu paličkových prstov, zmenšenie nosových polypov.

### Nežiaduce účinky liečby

Obmedzením liečby sú nežiaduce účinky na pečeň – cholestatická hepatitída. Slovenskí pacienti sa zatiaľ liečia krátko

**” Z 300 CF pacientov na Slovensku sa k liečbe dostalo približne 60 pacientov, vhodných podľa typu genetickej poruchy.”**

a len u polovice bolo potrebné skontrolovať pečeňové enzýmy. Zatiaľ iba 17,7 % pacientov malo zvýšené pečeňové enzýmy a niektorým pacientom bolo potrebné z tohto dôvodu zredukovať dávku. Nežiaduce účinky po liečbe pocítilo 35,5 % pacientov, pričom najčastejšie išlo o dyspnoe na začiatku liečby, ktoré v čase postupne ustúpilo. Napriek tomu, práve z dôvodu sťaženého dýchania jeden z pacientov z liečby odstúpil. Častým nežiaducim účinkom boli aj návaly tepla a potenie (33,3 %, 6 pacientov).

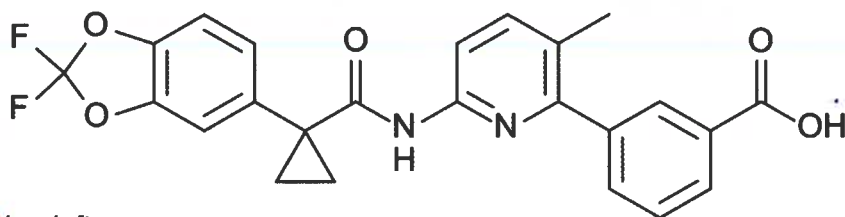
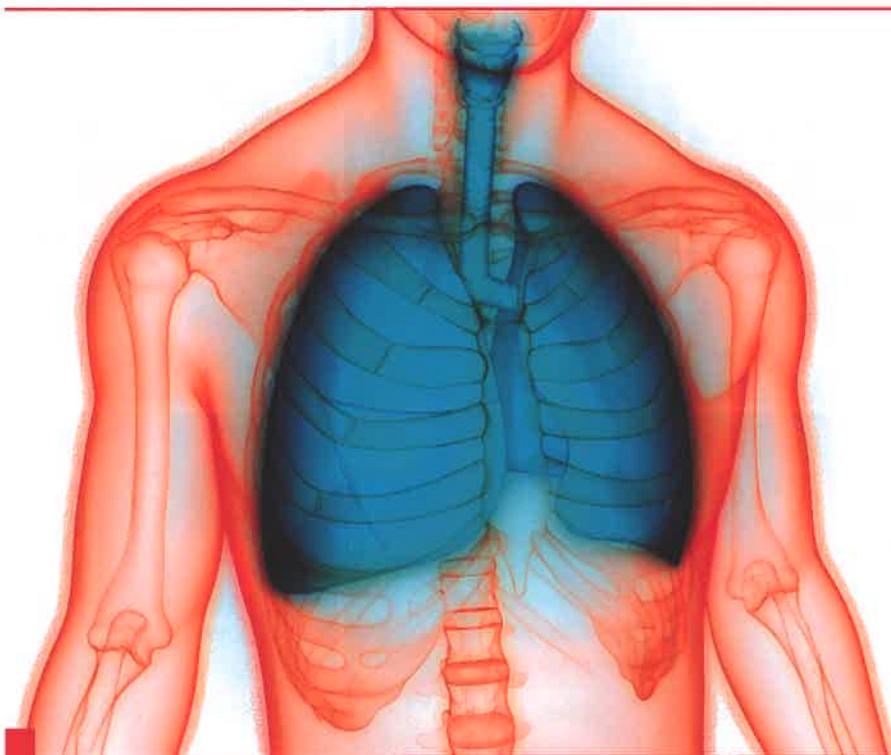
### Čo je to cystická fibróza?

*Cystická fibróza je zriedkavé dedičné ochorenie, ktoré má závažný vplyv na pľúca a tráviaci systém. Ovplyvňuje bunky, ktoré produkujú hlien a tráviace šťavy. Pri cystickej fibróze sú sekréty husté a spôsobujú nepriechodnosť. Hromadenie hustého viskózneho sekrétu v pľúcach spôsobuje zápal a dlhodobú infekciu. Zablokovanie vývodov pankreasu spomaľuje trávenie potravy v črevách a zhoršuje rast a prospevanie.*

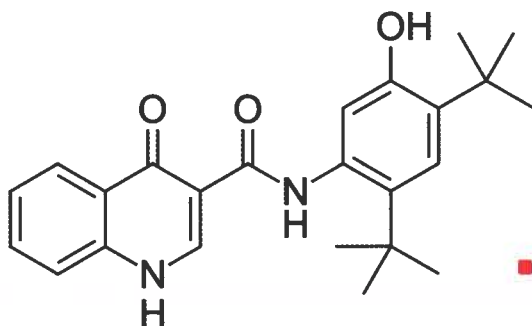
Príčinou cystickej fibrózy sú mutácie génu pre CFTR – transmembránový regulátor vodivosti pri cystickej fibróze. Tento gén vytvára proteín CFTR, ktorý sa podieľa na regulácii produkcie hlienu a tráviacich štiav. Mutácie znižujú množstvo proteínov CFTR na povrchu buniek alebo ovplyvňujú aktivitu CFTR proteínu.

### Mechанизmus pôsobenia

Kombinácia lumakaftor a ivakaftor zasahuje do mechanizmu ochorenia. Lumakaftor (korektor), zvyšuje množstvo proteínov CFTR na povrchu buniek a ivakaftor (modulátor), zvyšuje aktivitu chybného proteínu CFTR. Vďaka tomuto dvojitému účinku sa na povrchu bunky obnoví funkcia chloridového kanála na správny prestup látok membránou bunky. Dosiahne sa rovnováha solí, iónov a prostredia na povrchu bunky a podstatným dôsledkom sú redšie až normálne hlienové a tráviace šťavy. Dochádza k prečisteniu pľúc, uvoľneniu hlienov, aj veľmi starých hlienových zátk v dýchacích cestách a obnovuje sa funkcia pankreasu, vylučovania inzulínu a tráviacich enzýmov. Kombinácia je indikovaná pre špecifickú skupinu pacientov s mutáciou



■ lumakaftor



■ ivakaftor

„Kombinácia lumakaftor a ivakaftor zasahuje do mechanizmu ochorenia. Lumakaftor (korektor), zvyšuje množstvo proteínov CFTR na povrchu buniek a ivakaftor (modulátor), zvyšuje aktivitu chybného proteínu CFTR.“

F508del, ktorí nemajú k dispozícii žiadnu inú možnosť liečby.

### Výsledky testovania

V dvoch hlavných štúdiách, na ktorých sa zúčastnilo 1 108 pacientov s cystickou fibrózou vo veku 12 rokov a starších, a jednej štúdií, na ktorej sa zúčastnilo 204 detí vo veku 6 až 11 rokov, sa preukázalo, že liek zlepšil funkciu pľúc. Všetci pacienti mali mutáciu F508del v géne CFTR.

V týchto štúdiách sa liek porovnával s placebom, pričom obidva lieky sa pridali k bežnej liečbe pacientov. V dvoch štúdiách u pacientov vo veku 12 rokov a starších bolo hlavné meradlo účinnosti založené na zlepšení percenta predpokladaného FEV1 u pacientov, čo je ukazovateľom toho, ako dobre fungujú pľúca. Z výsledkov prvej štúdie vyplynulo, že u pacientov užívajúcich liek s kombináciou účinných látok ivakaftor a lumakaftor sa po 24 týždňoch liečby zazname-

nalo priemerné zlepšenie FEV1 o 2,41 percentuálneho bodu viac ako u pacientov, ktorí dostávali placebo, zatiaľ čo v druhej štúdií to bolo 2,85 percentuálneho bodu.

**Liečba kombináciou účinných látok ivakaftor a lumakaftor tiež znížila počet exacerbácií, ktoré si vyžadovali hospitalizáciu alebo antibiotickú liečbu. Počet exacerbácií sa v porovnaní s placebom celkovo znížil o 39 %. V štúdií u detí vo veku 6 až 11 rokov sa hlavné meradlo účinnosti zakladalo na poklese indexu klírens pľúc (LCI2.5), čo je ukazovateľom zlepšenia ventilácie pľúc. U liečených pacientov klesol po 24 týždňoch liečby index LCI2.5 o 1,01 v porovnaní s nárastom o 0,08, ktorý sa zaznamenal u pacientov dostávajúcich placebo.**

Do ďalšej štúdie bolo zapojených 60 detí vo veku od 2 do 5 rokov s cystickou fibrózou a s mutáciou F508del v géne CFTR. Všetky deti boli liečené liekom s kombináciou účinných látok ivakaftor a lumakaftor. Zaznamenalo sa v nej zlepšenie aktivity proteínu CFTR, čo sa meralo na základe zníženia množstva chloridu v pote po 24 týždňoch liečby. U pacientov s cystickou fibrózou sa pozorovala vysoká hladina chloridu v pote v dôsledku toho, že CFTR nefungoval správne. Po zastavení liečby sa hladiny chloridu v pote znova zvýšili. Lepšie výsledky sa zaznamenali aj pokiaľ ide o rast detí (merané na základe indexu telesnej hmotnosti, t. j. váhy a výšky).

Napriek tomu, že u istého percenta pacientov liečba kombináciou účinných látok ivakaftor a lumakaftor prináša vedľajšie efekty, je nespochybniteľné, že slovenským pacientom pomohla chytiť dych. Nádejou sú ďalšie liečivá zo skupiny modulátorov, potenciátorov a korektorov, ktoré majú byť čoskoro dostupné aj pre zvyšných pacientov s cystickou fibrózou na Slovensku.

Presné znenie a výsledky prieskumu, a tiež kontakty na pacientov a ošetrovúcich lekárov, sú k dispozícii v našich organizáciách.

MUDr. Katarína Štěpánková  
Slovenská asociácia cystickej fibrózy  
Peter Štěpánek  
Klub cystickej fibrózy  
PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.  
Farmaceutická fakulta UK v Bratislave  
Slovenská aliancia zriedkavých chorôb