

Európska lieková agentúra odporučila registráciu lieku Galafold (miglastat)

– prvej perorálnej liečby Fabryho choroby

Už viac krát sme si na týchto stránkach priblížili ako sa rodí liek na zriedkavú chorobu. V aprílovom čísle sme si ukázali ako je vývoj liekov na zriedkavé choroby nielen finančne, ale aj časovo náročný, poznačený veľkou dávkou neistoty. Dezinácia o pridelení orphan štatútu však rozhodne nie je garanciou registrácie – dôkazu účinnosti a bezpečnosti. K úspešnému koncu centralizovanej registrácie sa dostane len malý počet vyvíjaných liečiv. Od roku 2000 bolo dezinovaných 1 596 potenciálnych liečiv, registrovaných však bolo len 114 orphan liekov (0,87 %).

V rámci etiopatogenézy chorôb, ale aj samotnej farmakológie, rozoznávame oblasti viac či menej preskúmané, čo sa odzrkadlí na možnostiach farmakologickej liečby, resp. registrovaných liekov na zriedkavé choroby. Najviac orphan liekov je zo skupiny onkologik (36). Lieky z ATC skupiny A, kam patrí aj dnes predstavovaný Galafold, sú tretou najčastejšie zastúpenou skupinou (11 liekov).

Byť orphan liekom – liekom na zriedkavú chorobu s orphan štatútom – znamená, že liek splnil nasledujúce kritériá:

- závažnosť choroby;
- nedostatočné alebo neexistujúce alternatívne možnosti diagnostiky, liečby a prevencie;
- zriedkavosť diagnózy resp. nenávratnosť investícií.

Liek na základe orphan štatútu získa:

- 10 ročnú patentovú ochranu
- odbornú vedeckú ako aj finančnú pomoc.

Práve v apríli a máji sme boli svedkami zaujímavej situácie. Európska lieková agentúra odporučila Európskej komisii registráciu perorálnej liečby na Fabryho chorobu. Časovo náročné infúzie sa tak vďaka nej môžu stať pre mnohých pacientov s touto chorobou minulosťou. Výrazným benefitom je stabilizácia obličkových funk-

cií, a to tak u pacientov liečených enzýmovou substitučnou terapiou, ako aj u pacientov, ktorí enzýmovú substitučnú terapiu nikdy nepodstúpili.

Ako sa vyvíjal nový liek na túto zriedkavú chorobu?

Bol 6. máj 2009 a anglická farmaceutická firma získala pozitívne rozhodnutie o orphan štatúte pre nové liečivo s názvom 1-deoxygalactonojirimycín, ktoré by malo byť určené na liečbu Fabryho choroby.

V danom období existovalo na liečbu Fabryho choroby viacero liečebných možností, všetky na princípe enzýmovej substitučnej terapie.

Na to, aby si nový liek udržal orphan štatút, musel by priniesť signifikantný benefit oproti doposiaľ existujúcim liečebnými možnosťami. Vedci verili, že ním bude dlhodobé pozitívne ovplyvnenie výsledkových parametrov pacientov s Fabryho chorobou. Práve signifikantný benefit nad doposiaľ existujúcimi liečebnými mož-

ČO JE TO FABRYHO CHOROBA?

➤ Fabryho choroba (E 75.2, OMIM 301500) patrí do skupiny dedičných lyzozómových metabolických porúch. Ročná incidencia sa odhaduje na 1 z 80 000 živo narodených detí v Európskej únii. Prevalencia sa odhaduje na 1 : 3 000.

➤ Pacientom s Fabryho chorobou chýba enzým alfa – galaktozidáza. Tento enzým je zodpovedný za štiepenie globotriaosylceramidu (GL-3 – glykosfingolipid, tvorený dvomi alfa glykozidicky viazanými molekulami galaktózy, ktoré sa beta glykozidickou väzbou viažu na ceramid). Ak enzým úplne chýba, je ho nedostatok alebo je poškodený, v organizme sa hromadí GL-3, ktorý sa ukladá do buniek najmä srdca a obličiek.

➤ Podobne ako ostatné zriedkavé choroby aj Fabryho choroba je multisystémová. Vyznačuje sa špecifickými neurologickými, kožnými, obličkovými, kardiovaskulárnymi, cerebrovaskulárnymi a vestibulokochleárnymi symptómami. Môže vyústiť do závažných komplikácií ako je zlyhávanie obličiek, srdca a zvýšené riziko náhlej cievnej mozgovej príhody.

nosťami bol požiadavkou pre úspešnú registráciu tohto liečiva ako orphan lieku.

Čo sa vedelo o mechanizme účinku v čase dezignácie

Účinok 1-deoxygalactonojirimycín bol hodnotený v experimentálnych modeloch. Zaznamenal sa pokles glykosfingolipidov a zlepšenie symptomatológie Fabryho choroby. Predpokladalo sa, že liečivo sa viaže na poškodený enzým alfa galaktozidázy A, zabezpečí jeho transport do lyzozómov, kde môže pôsobiť. Takto by sa obnovilo jeho pôsobenie.

V čase dezignácie prebiehali už prvé klinické štúdie u pacientov s Fabryho chorobou. Ubehlo 7 rokov od dezignácie, vývoj nového lieku úspešne napredoval a začiatkom apríla Európska lieková agentúra odporučila Európskej komisii registráciu nového perorálneho lieku Galafold (1-deoxygalactonojirimycín=migalstat).

Registrácia

V marci 2016 Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) hodnotil jeho efektívnosť a bezpečnosť. Komisia pre lieky na zriedkavé choroby (COMP) musela opäť podľa vyššie uvedených kritérií prehodnotiť, či liek spĺňa kritéria orphan.

Rozhodnutie CHMP bolo pozitívne, liek je na základe predložených klinických štúdií účinný a bezpečný (20. 4. 2016). Zároveň preukázal signifikantný benefit oproti doposiaľ používaným liečebným možnostiam v podobe stabilizácie obličkových funkcií. Výhodou je tiež perorálna aplikácia. Rozhodnutie COMP bolo tiež pozitívne a lieku možno ponechať orphan štatút, na základe čoho má nárok na 10 ročnú patentovú ochranu.

„Výrazným benefitom je stabilizácia obličkových funkcií, a to tak u pacientov liečených enzýmovou substitučnou terapiou, ako aj u pacientov, ktorí enzýmovú substitučnú terapiu nikdy nepodstúpili.“

Čo vieme o mechanizme účinku dnes, v čase registrácie?

Predpoklady sa potvrdili. Nový mechanizmus účinku je jednoznačne prínosom. Galafold pôsobí ako selektívny reverzibilný farmakologický chaperón, ktorý sa vie naviazať na poškodený enzým alfa galaktozidázy A. Umožní jeho transport do lyzozómov, kde môže pôsobiť. Benefit Galafoldu spočíva aj v schopnosti stabilizovať obličkové funkcie počas 18 mesiacov u pacientov, ktorí pred tým užívali enzýmovú substitučnú liečbu a až počas 30 mesiacov u pacientov, ktorí enzýmovú substitučnú liečbu doposiaľ neužívali. Za benefit sa považuje tiež perorálna lieková forma, ktorá ušetrí pacientom čas dochádzania do ambulancie, ako aj čas aplikácie infúzie.

Liek bol testovaný v 2 klinických štúdiách u 110 pacientov s vybranou mutáciou Fabryho choroby. Galafold sa ukázal efektívnejší v porovnaní s placebom, ako aj enzýmovou substitučnou liečbou. Počas sledovania pacienti nezaznamenali žiadne závažné vedľajšie účinky. Najčastejší vedľajší účinok bola bolesť hlavy.



Liek Galafold bude indikovaný dospelým pacientom a pacientom starším ako 16 rokov, s potvrdenou diagnózou Fabryho choroby (nedostatok alfa galaktozidázy A), ktorí sú citliví na migalstat.

Galafold bude dostupný vo forme tvrdých kapsúl 123 mg. Podrobnejšie informácie o používaní tohto lieku budú zverejnené v Súhrnnej charakteristike lieku a správe Európskej liekovej agentúry – EPHAR, hneď po tom ako odporúčanie Európskej liekovej agentúry o registráciu schváli Európska komisia. Následne bude liek registrovaný v celej Európskej únii a záleží len na postupe výrobcu, ako bude žiadať o cenu v jednotlivých štátoch Európskej únie a vstupovať na národné trhy.

Literatúra:

Kákošová V., Fabryho choroba a možnosti jej liečby enzýmovou substitučnou terapiou, *Klin Farmakol Farm* 2007; 21: 27-30. www.orpha.net
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2016/04/WC500205027.pdf
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004059/WC500203958.pdf
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004059/WC500203958.pdf

PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.
 Katedra farmakológie a toxikológie FaF UK
 v Bratislave

