

LIEČBA CYSTICKEJ FIBRÓZY TROJKOMBINÁCIOU LIEČIV IVAKAFTOR, TEZAKAFTOR A ELEXAKAFTOR

Európska lieková agentúra schválila v roku 2020 ďalší liek zo skupiny korektorov/modulátorov CFTR pre pacientov s cystickou fibrózou (CF). Liek je indikovaný na liečbu pacientov s mutáciou v proteíne transmembránového regulátora vodivosti u cystickej fibrózy (CFTR) predstavujúceho chloridový kanál. Najčastejšie sa vyskytujúca mutácia je F508del. Liek obsahuje trojkombináciu liečiv ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor a je určený pre pacientov starších ako 12 rokov. Užíva sa v kombinácii s ivakaftorom (150 mg). Ak nie je známy genotyp pacienta, je potrebná genotypizácia na potvrdenie prítomnosti mutácie v CFTR proteíne.

Cystická fibróza

V EÚ v súčasnosti trpí cystickou fibrózou približne 42 000 pacientov. Cystická fibróza je autozómovo-recesívne dedičné ochorenie. Pravdepodobnosť prejavu ochorenia je 25 %, ak je jeden z rodičov nosičom mutácie na jednej alele. Ochorenie sa prejaví, ak dieťa zdedí od oboch rodičov zmutovanú alelu. Ak však dieťa zdedí zmutovanú alelu len od jedného rodiča, CF sa neprejaví. V tomto prípade sa dieťa stáva prenášačom cystickej fibrózy.

Rôzne mutácie génu spôsobujúce CF sa nachádzajú na 7. chromozóme a vedú k zníženiu počtu CFTR proteínov na povrchu bunky alebo k zníženiu jeho funkcie. Tento kanál tak stráca svoju schopnosť regulovať výdaj chloridových iónov, čím sa zvyšuje vstrebávanie vody.

Cystická fibróza je charakteristická tým, že pot detí obsahuje veľa soli NaCl a preto sa nazývajú aj „slané deti“. Narušená funkcia CFTR proteínu má vplyv najmä na dýchací, tráviaci a pohlavný systém.

Vplyv CF na respiračný systém

Cystická fibróza ovplyvňuje dýchací systém tvorbou hustého hlienu, ktorý sa nachádza na riasinkách a sťažuje ich pohyb, čím sa narúča samočistiaca schopnosť a dochádza k množeniu baktérií a vzniku zápalov. Baktérie, ako napr. *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa* sú príčinami častých zápalov pľúc, ktoré spôsobujú poškodenie pľúcneho tkaniva. Znakom je chronický a dráždivý kašeľ. Časté sú tiež zápal prínosových dutín, ktoré pri dlhodobom

priebehu môžu viesť až k chronickej respiračnej nedostatočnosti. Dýchavica, zrýchléné dýchanie a rozvoj paličkového tvaru prstov v pokročilom štádiu sú tiež prejavmi porušenej funkčnosti pľúc.

Vplyv CF na tráviaci systém

Cystická fibróza sa prejavuje aj postihnutím čriev, pankreasu a pečene. Trávacie štavky pre svoju hustotu a lepkosť upchávajú kanáliky, čím sú živiny nedostatočne rozkladané a vstrebávané, najmä proteíny a lipidy. Narušenie schopnosti vstrebávania sa prejavuje na hmotnosti detí, ktorá je nižšia ako je štandard. Taktiež je znížené vstrebávanie vitamínov rozpustných v tukoch – A, D, E, K.

zdravé diéta, ak to dovoľuje ich zdravotný stav a ak nie je výrazne poškodená funkcia pľúc.

Mechanizmus účinku

Liečivá elexakaftor a tezakaftor sú korektory CFTR, zvyšujú expresiu proteínu CFTR v membráne a tým sa zvyšuje jeho transportná kapacita. Liečivo ivakaftor patrí do skupiny potenciátorov CFTR, ktoré potencujú otváranie kanála CFTR proteínu. Kombináciou týchto liečiv sa zvyšuje množstvo a aktivita CFTR, čo vedie k zvýšeniu funkčnosti kanála. Až 99 % liečiv ivakaftor, elexakaftor a tezakaftor sa viaže na plazmatické bielkoviny, predovšetkým na albumín. Všetky tri liečivá sú metabolizované pomocou

„ V Európskej únii v súčasnosti trpí cystickou fibrózou približne 42 000 pacientov. Cystická fibróza je autozómovo-recesívne dedičné ochorenie.“

Ďalším z prejavov CF je pankreatitída – zápal pankreasu. Opakovanými zápalmi vzniká nefunkčné pankreatické tkanivo, čo vedie k strate pankreatických ostrovcov produkujúcich inzulín. V dôsledku tohto stavu môže dôjsť až k rozvoju diabetes mellitus.

Pohlavný systém

U detí s CF je nástup puberty neskorší. U mužov nadmerné vstrebávanie vody v semenovode zapríčiňuje zlepenie jeho stien, až prakticky zaniká, následkom čoho je až 98 % mužov s CF neplodných. Naopak, u žien je neplodnosť menej častá. Ženy sú dokonca schopné porodiť

CYP3A4. Elexakaftor má jeden hlavný metabolit, tezakaftor má tri a ivakaftor dva hlavné metabolity. Eliminácia prebieha stolicou a močom. Viac ako 80 % elexakaftoru sa vylučuje stolicou predovšetkým vo forme metabolitov, tezakaftor sa vylučuje nezmenený, ale tiež aj ako metabolit.

Klinické štúdie potvrdzujúce účinnosť a bezpečnosť lieku

V dvoch hlavných klinických štúdiách, VX17-445-102 a VX17-445-103, ktoré skúmali účinnosť a bezpečnosť u pacientov s cystickou fibrózou vo veku od 12 rokov, bol liek užívaný spolu s ivakaf-



torom účinný pri zlepšení funkcie pľúc. Obe tieto štúdie boli randomizované, dvojito zaslepené a pacienti zahrnutí v štúdiách zároveň pokračovali v sprievodnej symptomatickej liečbe cystickej fibrózy (napr. bronchodilatanciá, inhalačné antibiotiká). Primárnym endpointom v štúdiách bola hodnota FEV₁, predstavujúca maximálne množstvo vzduchu, ktoré môže človek vydychnúť za jednu sekundu. Na začiatku týchto štúdií dosahovali hodnoty FEV₁ u pacientov s cystickou fibrózou 60 až 62 % z hodnôt priemerného zdravého človeka.

Prvej štúdie sa zúčastnilo 403 pacientov s mutáciou F508del. Výsledky po 24 týždňoch liečby ukázali, že sa u pacientov užívajúcich liek zvýšila hodnota FEV₁ priemerne o 13,9 % v porovnaní so znížením o 0,4 % v prípade pacientov užívajúcich placebo. Pozorovaných bolo aj niekoľko sekundárnych ukazovateľov, ako napríklad koncentrácia chloridov v pote alebo počet pľúcnych exacerbácií. Zlepšenie týchto hodnôt taktiež poukázalo na účinnosť lieku.

Druhá štúdia, ktorej sa zúčastnilo 107 pacientov porovnávala užívanie trojkombinácie ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru (iva/tez/elx) s užívaním kombinácie ivakaftoru a tezakaftoru. Výsledky štúdie ukázali, že pacienti, ktorí užívali troj-

kombináciu iva/tez/elx dosiahli priemerné zvýšenie FEV₁ o 10,4 % v porovnaní so zvýšením o 0,4 % u pacientov, ktorí užívali kombináciu ivakaftoru a tezakaftoru.

Momentálne prebieha otvorená, predĺžená štúdia VX17-445-105 v trvaní 96 týždňov zameraná najmä na zhodnotenie bezpečnosti, ale aj účinnosti dlhodobej liečby u pacientov prerađených z dvoch vyššie uvedených hlavných štúdií. V 24. týždni sa uskutočnila priebežná

Medzi takéto indukory patria napríklad rifabutín, fenobarbital, karbamazepín a ľubovník bodkovaný.

Pri užívaní spolu s warfarínom je potrebná opatrnosť a sledovanie pacienta, keďže ivakaftor môže inhibovať cytochróm CYP2C9, ktorým je metabolizovaný warfarín. Liek môže tiež zvyšovať systémovú expozíciu liekov ako digoxín alebo cyklosporín a preto je pri takomto súbežnom užívaní potrebné primerané sledovanie lekárom.

” Cystická fibróza je charakteristická tým, že pot detí obsahuje veľa soli NaCl a preto sa nazývajú aj „slané deti“.

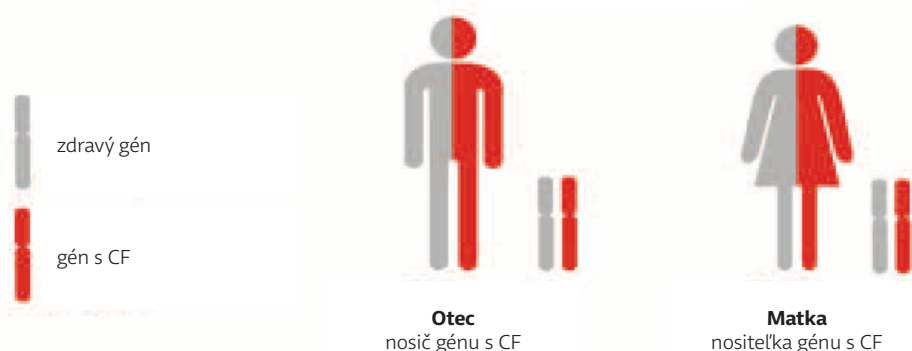
analýza účinnosti, v ktorej sa ukázalo pretrvávajúce zlepšenie FEV₁ u zúčastnených pacientov.

Bezpečnosť a nežiaduce účinky lieku

Ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor sú substrátmi cytochrómu CYP3A. Preto je potrebné upravovať dávku pri súbežnom užívaní s inhibítormi tohto cytochrómu. Patria medzi ne napríklad liečivá ako flukonazol alebo erytromycín (stredne silné inhibítory) alebo ketokonazol a klaritromycín (silné inhibítory). Pri súbežnom použití silných induktorov CYP3A môže dôjsť k zníženiu účinnosti iva/tez/elx.

Čo sa týka pediatrickej populácie, konkrétne u detí do 12 rokov momentálne nie sú stanovené údaje o účinnosti a bezpečnosti, keďže doteraz neprebli klinické štúdie, v ktorých by boli zahrnutí pacienti z tejto vekovej skupiny. Počas tehotenstva a dojčenia skupiny. Počas odporúča vyhnúť sa liečbe, pretože máme zatiaľ iba obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti a tiež nie je známe či sa liečivo alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Samozrejme je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre matku pri rozhodovaní či ukončiť dojčenie alebo

RODIČIA



DETI



“ Cystická fibróza ovplyvňuje dýchací systém tvorbou hustého hlienu, ktorý sa nachádza na riasinkách a sťažuje ich pohyb, čím sa narúča samočistiaca schopnosť a dochádza k množeniu baktérií a vzniku zápalov.”

stavuje nádej pre pacientov s cystickou fibrózou na lepšiu kvalitu života a dlhšie prežívanie.

prerušit liečbu. Pri užívaní lieku sa vyskytli aj viaceré nežiaduce reakcie. Najčastejšími boli bolesti hlavy (17,3 %), hnačka (12,9 %) a infekcie horných dýchacích ciest (11,9 %). Výraznou nežiaducou reakciou bola aj vyrážka, ktorej výskyt bol trikrát častejší ako u pacientov užívajúcich placebo. Ďalšími nežiaducimi reakciami, ktoré sa veľmi často vyskytovali, boli bolesť v ústnej dutine a v hrdle, upchatý nos, bolesť žalúdka alebo brucha. Medzi častými nežiaducimi reakciami u pacientov bola hlásená chrípka,

nádcha, upchatie prínosových dutín, hypoglykémia a zvýšené hodnoty pečeno- vých enzýmov.

Liek, ktorý schválila EMA v roku 2020, je v poradí štvrtým liekom zo skupiny korektorov/potenciátorov CFTR, ktorý bol registrovaný v Európskej únii. Lieky v tejto skupine sú prvými, ktorých mechanizmus účinku je zacielený na podstatu ochorenia na rozdiel od inej liečby určenej len na symptómy ochorenia. Zvýšenie funkčnosti CFTR proteínu pred-



Spájame teóriu s praxou

Príspevok vznikol v rámci predmetu Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK.

Terézia Senderáková
Barbora Jakubcová
študentky 3. roč. na FaF UK v Bratislave
PharmDr. Eva Malíková, PhD.
Katedra farmakológie a toxikológie FaF UK v Bratislave

Literatúra:

European Medicines Agency: EMA/285176/2021, EPAR – Medicine overview 2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kaftrio-epar-medicine-overview_sk.pdf, Jún 2021

Trikafta: How to Take TRIKAFTA® (elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor)

Slovenská aliancia zriedkavých chorôb: Cystická-fibróza-pricina-ochorenia-prejav-y-stanovenie-diagnozy-liečba (sazch.sk), Jún 2021

DailyMed: DailyMed - TRIKAFTA- elixacaftor, tezacaftor, and ivacaftor kit (nih.gov), Jún 2021

European Medicines Agency: EMA/385871/2020 Rev.1 – Assessment report of the European Medicines Agency 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf, Jún 2021

Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.

Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elixacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.

Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, Quon BS, Ringshausen FC, Taylor-Cousar JL, Withers NJ, Moskowitz SM, Daines CL. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Feb 1;203(3):381-385. doi: 10.1164/rccm.202008-3176LE.