

Modulátorová léčba u cystické fibrózy funguje – a dlouhodobě

Začátkem listopadu proběhla konference North American Cystic Fibrosis 2021. Byla na ní prezentována některá přelomová data. Mezi nimi šlo o analýzu z 96 týdnů dlouhého otevřeného prodloužení studie, která hodnotila přípravku Kaftrio (eleksakftor/tezakftor/ivakftor) v kombinaci s ivakftorem.

Její závěry ukazují, že hodnoty, které zveřejly ze studie fáze III a které potvrdily příznivý bezpečnostní profil a klinicky významná zlepšení funkce plic, respiračních symptomů a funkce CFTR i naměřených hodnot koncentrace chloridu v potu, byly udrženy i po dobu dalších 96 týdnů léčby. Navíc *post hoc* analýza ukázala, že u pacientů s cystickou fibrózou ve věku 12 let a starších s jednou mutací *F508del* a s druhou mutací s minimální funkcí nebo se dvěma mutacemi *F508del* nedošlo během 96 týdnů ke ztrátě plicních funkcí. Takového výsledku zatím u cystické fibrózy nebylo dosaženo.

Na letošní konferenci byly také prezentovány výsledky retrospektivní studie pacientů starších 6 let s gating mutacemi, kteří dostávali léčbu přípravkem Kalydeco (ivakftor). Výsledky ukázaly, že pacienti léčení ivakftorem měli významně

nižší mortalitu, méně transplantací plic a plicních exacerbací ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů, kteří tuto léčbu nedostávali.

Příčinou CF je defektní a/nebo chybějící protein CFTR v důsledku mutací genu, který tento protein kóduje. Děti, které trpí cystickou fibrózou, zdědily dvě defektní kopie genu *CFTR* – po jedné od každého rodiče. Ačkoli příčinou onemocnění je mnoho různých typů mutací tohoto genu, převážná většina pacientů s CF má alespoň jednu mutaci *F508del*.

Přípravku Kaftrio (ivakftor/tezakftor/eleksakftor) v kombinacím režimu s ivakftorem je v Evropě schválen pro léčbu pacientů s cystickou fibrózou u pacientů starších 12 let, kteří jsou nositeli alespoň jedné mutace *CFTR* genu *F508del*. red

Přípravek SOT101 má slibné výsledky u pacientů s pokročilými solidními nádory

Česká biotechnologická společnost SOTIO zveřejnila nová data z probíhající klinické studie AURELIO-03 fáze 1/1b hodnotící přípravek SOT101 na bázi interleukinu IL-15 u pacientů s pokročilými a metastazujícími nádory. Informace byly zveřejněny v rámci tří prezentací na 36. výročním zasedání Společnosti pro protinádorovou imunoterapii (Society for Immunotherapy of Cancer, SITC), které se konalo od 10. do 14. listopadu 2021 v americkém Washingtonu.

V rámci klinické studie AURELIO-03 byl u většiny z 13 pacientů s pokročilými/metastazujícími solidními nádory prokázán klinický přínos kombinace přípravku SOT101 s pembrolizumabem, včetně pacientů, u nichž nepomohla předchozí léčba tzv. checkpoint inhibitory (CPI). V rámci studie, jejímž cílem je nalézt správnou dávku přípravku, zaznamenali tři potvrzené částečné odpovědi na léčbu a čtyři případy dlouhodobé stabilizace onemocnění u pacientů, kteří již absolvovali jiné formy léčby. Kombinace přípravku SOT101 s pembrolizumabem byla také dobře tolerována.

V části studie zaměřené na užití SOT101 jako monoterapie byly u 30 pacientů s pokročilými či metastazujícími solidními nádory prokázány slibné známky účinnosti přípravku, včetně pacientů, u nichž nepomohla předchozí léčba CPI. Doposud byla potvrzena jedna klinická i radiologická odpověď na léčbu a čtyři případy dlouhodobé stabilizace onemocnění. Jeden pacient dále vykazoval částečnou odpověď na léčbu SOT101 v kombinaci s pembrolizumabem poté, co během monoterapie přípravkem SOT101 došlo k návratu onemocnění. SOT101 byl dobře snášen bez významnějších nežádoucích účinků. V rámci studie byla stanoveno doporučená dávka pro připravovanou další studii fáze II.

„Prezentované výsledky jsou velmi nadějně a pomáhají stanovit další směřování našeho klinického vývoje. Přípra-

vek SOT101 prokázal v klinické studii vysokou úroveň bezpečnosti a slibnou účinnost jako monoterapie i v kombinaci s pembrolizumabem,“ říká prof. Radek Špišák, generální ředitel SOTIO. „Odpovědi na hodnocený léčivý přípravek pozorované u pacientů s pokročilými solidními nádory jsou povzbuzivé. Věříme, že další vývoj přípravku SOT101 naváže na dosavadní výsledky jak v rámci probíhající klinické studie fáze II, tak i v připravované velké studii fáze II, která bude zahájena během příštího roku.“

Vedoucí lékař koordinující klinickou studii s přípravkem SOT101, imunolog z pařížského Ústavu Gustava Roussyho prof. Aurélien Marabelle, dodává: „Data prezentovaná na letošní konferenci SITC prokazují velký potenciál přípravku SOT101 u léčby pokročilých nebo metastazujících solidních nádorů.“

Přípravek SOT101 je fúzní protein IL-15 a IL-15Ra. Jedná se o nový imunoterapeutický přístup s potenciálním využitím u řady onkologických onemocnění. SOT101 prokázal velmi silnou účinnost v různých preklinických nádorových modelech v oblastech prodloužení dlouhodobého přežití, regrese nádoru a příznivého toxikologického profilu. V preklinických modelech byla prokázána schopnost SOT101 zvyšovat účinnost dalších metod léčby, například checkpoint inhibitorů (CPI). SOTIO zahájilo první klinickou studii s přípravkem SOT101 v roce 2019. mf

System pro správu alertů NOOL nabízí mnoho výhod

Cílem Systému pro správu alertů Národní organizace pro ověřování pravosti léčiv (AMS NOOL) je urychlit prověřování a uzavírání alertů. Historii vývoje šetření a uzavírání alertů od zavedení protipadělkové směrnice, tedy od 9. února 2019, až po současný unikátní způsob vysvětluje v rozhovoru **Pavlna Štisová**, výkonná vedoucí manažerka Národní organizace pro ověřování pravosti léčiv. AMS NOOL nabízí usnadnění anonymizované komunikace mezi zapojenými subjekty.

Co je nejčastější příčinou alertu?

Příčinou alertů, resp. jejich podíl na celkových množstvích alertů se v čase mění. Po zavedení protipadělkové směrnice (Falsified Medi-

Jaké problémy s alerty nejčastěji řeší Centrum pro správu alertů NOOL?

Tým Centra pro správu alertů velice často slouží jako mezičlánek při řešení alertů, aby byla zajištěna anonymní komu-

nicí jsou těmito e-maily obsahujícími detail alertu z NSOL vyzváni k zjištění příčiny alertu a jejich uzavření nebo k vyžádání si dodatečné informace od koncového uživatele (což je ale možné jen prostřednictvím operátorů Centra pro správu alertů). Poslední z možností uzavření alertu s využitím těchto e-mailů je označení výsledku šetření jako „podezření na padělek“. Systém „klikacích e-mailů“ není dále aktualizován a nyní jej postupně opouštěje ve prospěch komplexnějšího řešení AMS NOOL.

Co to je vlastně AMS NOOL?

AMS NOOL byl vyvinut tak, aby umožnil automatizované řešení a anonymní komunikaci mezi subjekty bez nutnosti využívat mezičlánek v podobě operátorů. AMS je neustále rozvíjen, pokud jde o funkcionalitu.

Systém pro správu alertů NOOL je podpůrný systém k NSOL. Účelem tohoto systému je usnadnit administrativu spojenou s vyšetřováním alertů a napomoci automatizaci celého procesu investigace. V konečném důsledku pak systém napomáhá ke snížení počtu „falešných“ podezření na možný padělek.

AMS NOOL byl dosud relativně unikátním řešením v Evropě (podobný systém funguje na Slovensku, ve Slovinsku, v Německu, v omezené míře v několika dalších zemích).

V ČR je řešení alertů dostupné od 9. února 2019 (tzv. klikací e-maily), AMS NOOL je prostřednictvím API dotazů a webového rozhraní pro MAH dostupné od března 2020 a od srpna 2020 připraveno pro koncové uživatele NSOL, tj. lékárny a distribuci.

Proč by se měl MAH a lékárna či distributor do AMS NOOL připojit?

AMS NOOL přináší všem subjektům zapojeným do ověřování pravosti léčiv mnoho výhod, protože umožňuje:

- zjednodušit komunikaci mezi subjekty řešícími alerty, tj. mezi MAH, distributory, lékárnami a NOOL během investigace alertů, a tím urychlit šetření a uzavření alertu, včetně hromadného uzavření alertů, nahrávání a stahování souborů k alertům, filtrování podle různých kritérií atd.;
- využít předanalýzu příčin alertů, která vychází ze zkušenosti při šetření alertů a je aplikována do automatizovaných algoritmu; na základě jejich posouzení je MAH a koncovému uživateli nabídnuta možná příčina vzniku alertu;
- komunikovat anonymně prostřednictvím předdefinovaných zpráv v českém a anglickém jazyce;
- koncovému uživateli (lékárně, distributorovi) pouhým připojením k AMS NOOL zjistit stav alertu, a tedy následně po úspěšném otevření uvolnit balení léčiv z karantény.

Kde najít návod k připojení?

Na webu NOOL v části týkající se správy alertů <https://www.czmvco.cz/cs/sprava-alertu/>.

Samostatně pro jednotlivé uživatele jsou na webu dostupné jak návody a uživatelské příručky pro práci s AMS NOOL, tak i technická dokumentace pro API připojení systémů koncových uživatelů nebo MAH do AMS NOOL.

Pro registraci, žádost o primární připojení prostřednictvím API a/nebo získání přístupu do AMS webového rozhraní je potřeba zaslat e-mail na adresu registrace@czmvco.cz. Vlastní nápravu uživatelů si poté jednotlivé společnosti provádějí již samy. mš



Fotografie: P. Štisová