

# Máme Kaftrio jsme v cíli ?

Prof. MUDr. Pavel Dřevínek, Ph.D.



Centrum cystické fibrózy  
FN Motol, Praha



Ústav lékařské mikrobiologie  
2. lékařské fakulty UK a FN Motol

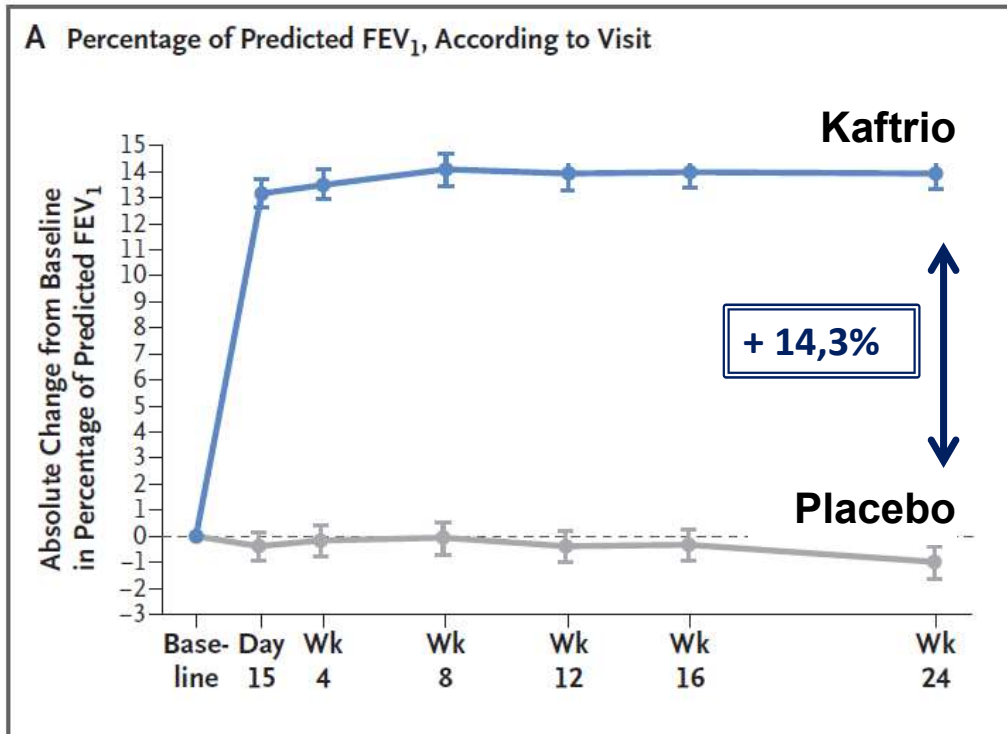


Samozřejmě že nejsme

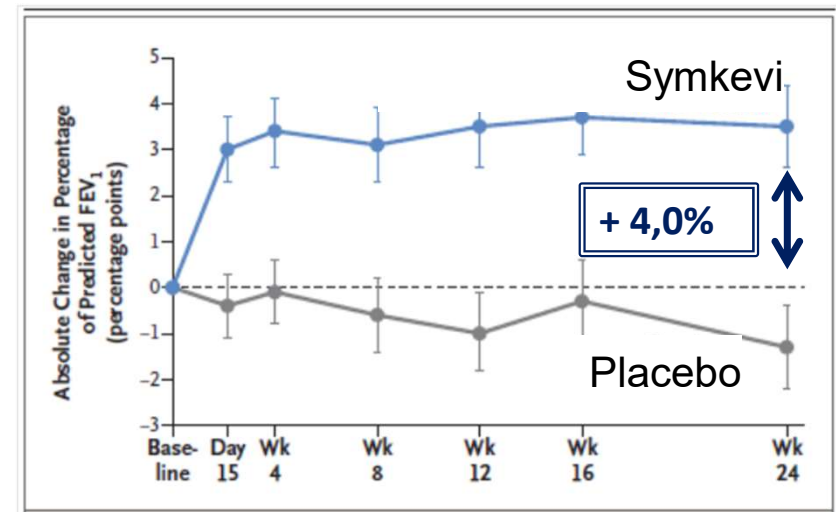
# Osnova

- Připomenutí účinnosti Kaftria
- Připomenutí mutací
- Kolik maximálně pacientů v ČR lze léčit modulátorovými přípravky (standardně)
- Kolik maximálně pacientů v ČR lze léčit modulátorovými přípravky (méně standardně)
- Jaké jsou možnosti u pacientů (z podstaty věci) nereagujících na Kaftrio
- Jaké jsou další možnosti u pacientů reagujících na Kaftrio

# Kaftrio a FEV<sub>1</sub>

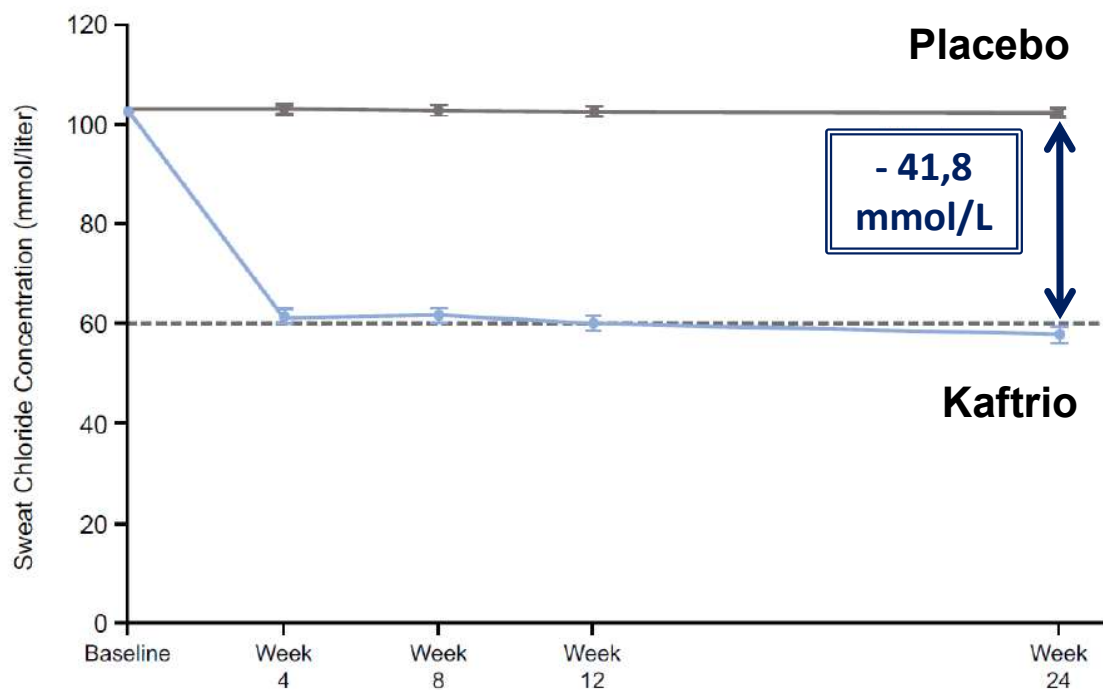


Middleton et al. N Eng J Med, Oct 31 2019

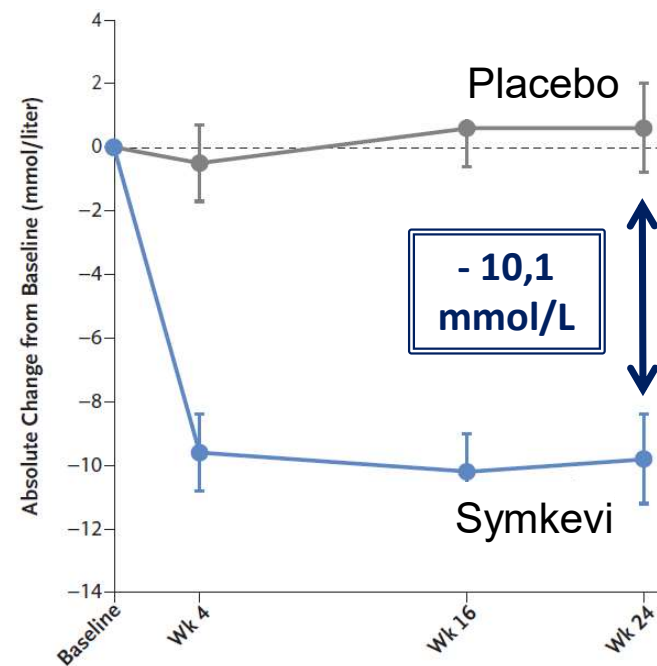


Taylor-Cousar et al. N Engl J Med 2017.

# Kaftrio a chloridy v potu



Middleton et al. N Eng J Med, Oct 31 2019

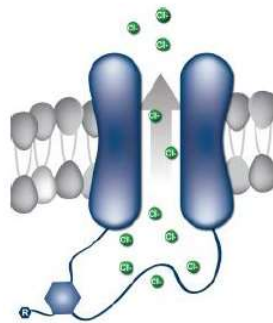
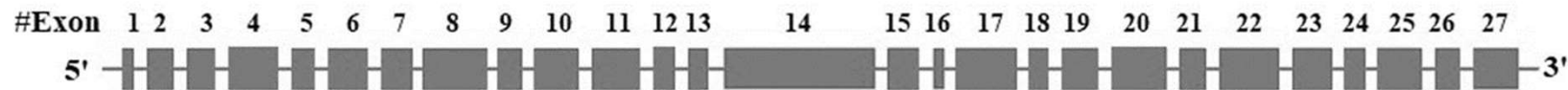


Taylor-Cousar et al. N Engl J Med 2017.

# Cystická fibróza a genotyp

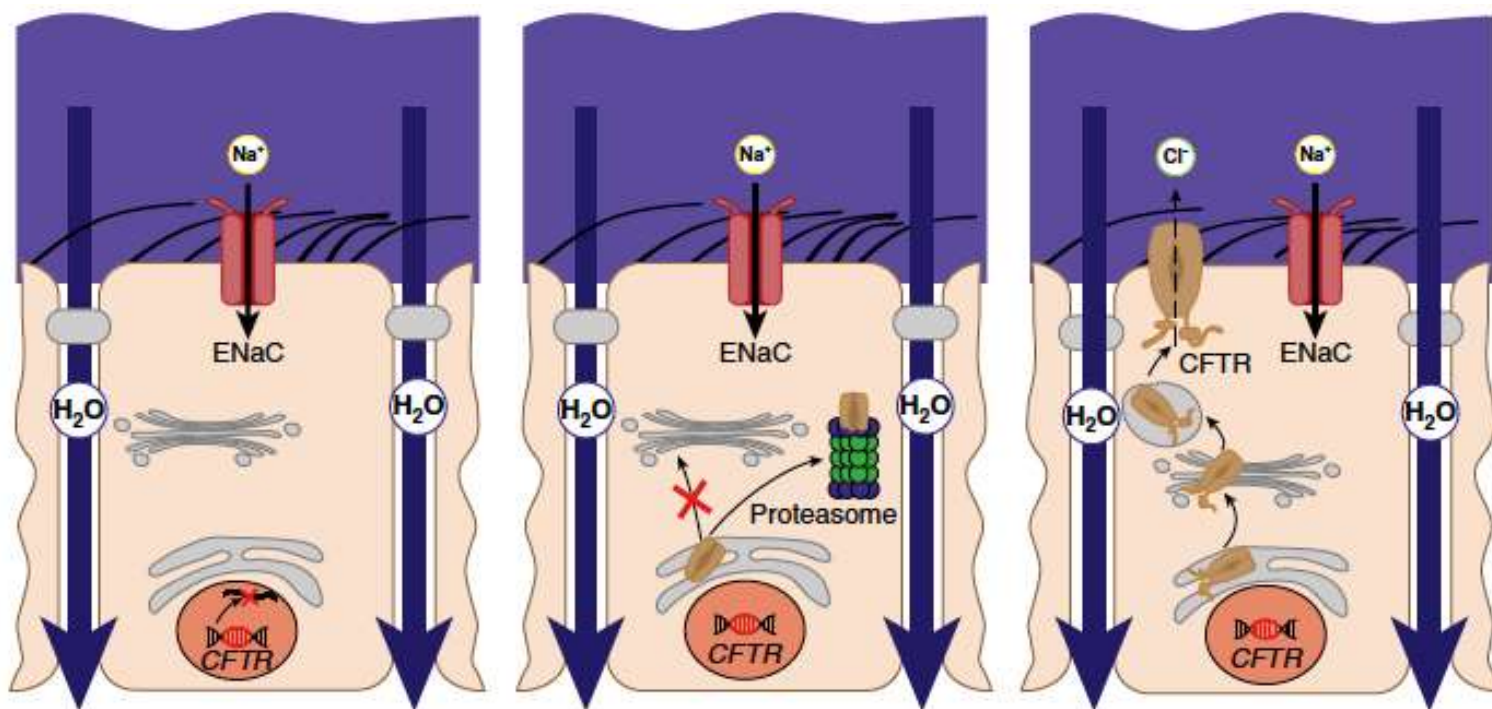
- mutace v genu pro chloridový kanálek *CFTR* (zodpovědný za transmebránový přenos iontů)
- každý pacient má dvě mutace
  - mohou být stejné (F508del/F508del)
  - nebo různé (F508del/G551D nebo třeba G542X/2789+5G>A)

## *CFTR*





# Klasifikace variant *CFTR*



třída I  
mutace G542X

třída II  
mutace F508del

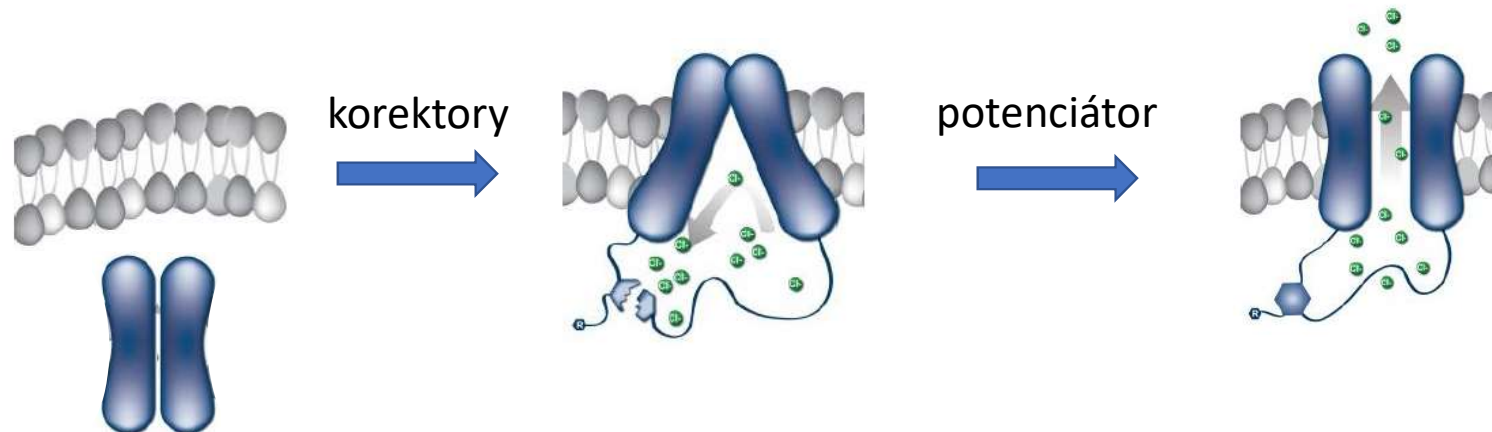
třída III, IV, V, VI  
mutace G551D (keltská)  
a trošku i mutace F508del

# Kaftrio

= kombinace tří molekul z rodiny modulátorů CFTR:

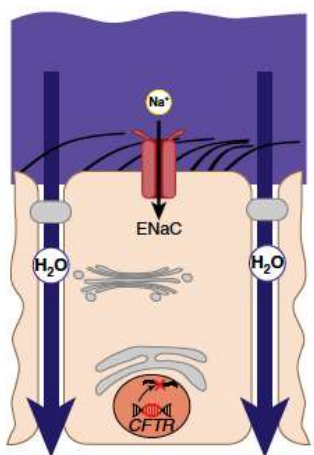
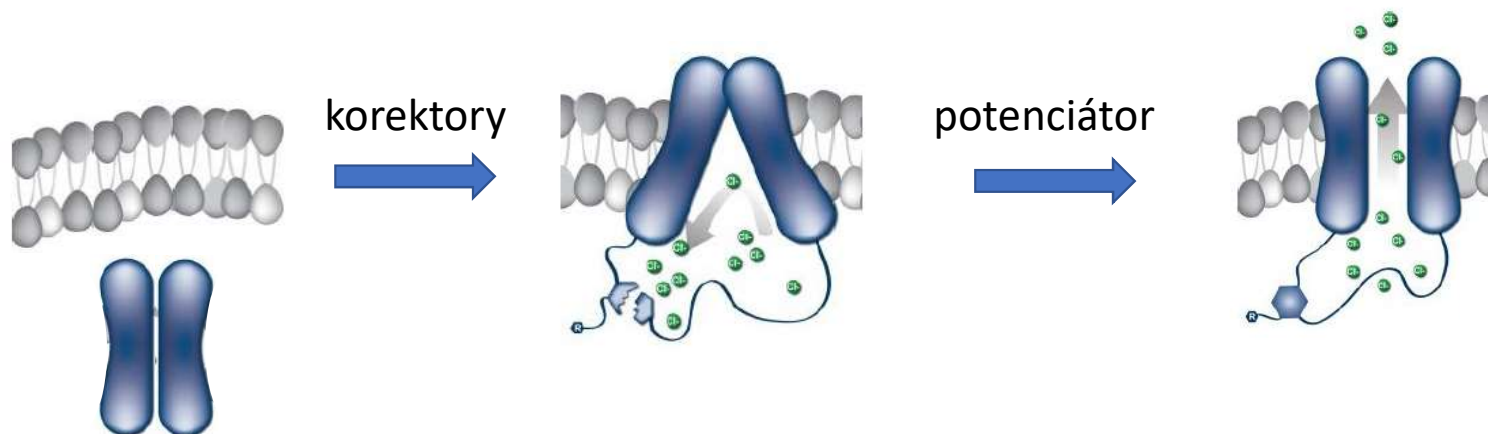
dva korektory (**tezakaftor a elexakaftor**): navyšují počet kanálků CFTR na buněčném povrchu

jeden potenciátor (**ivakaftor**): zvyšuje pravděpodobnost a délku otevření kanálků CFTR

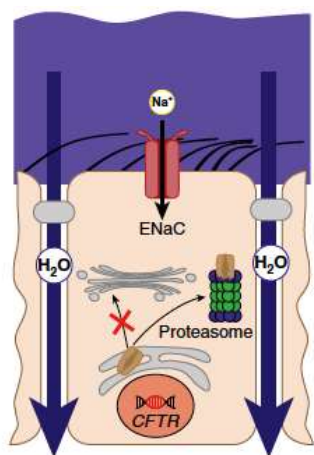




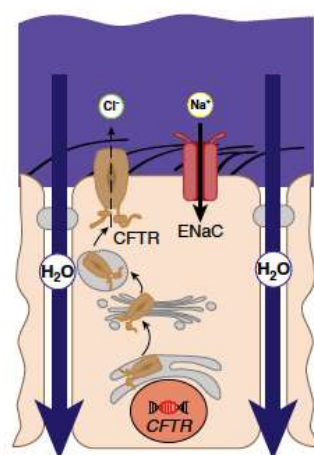
# Kaftrio



mutace G542X

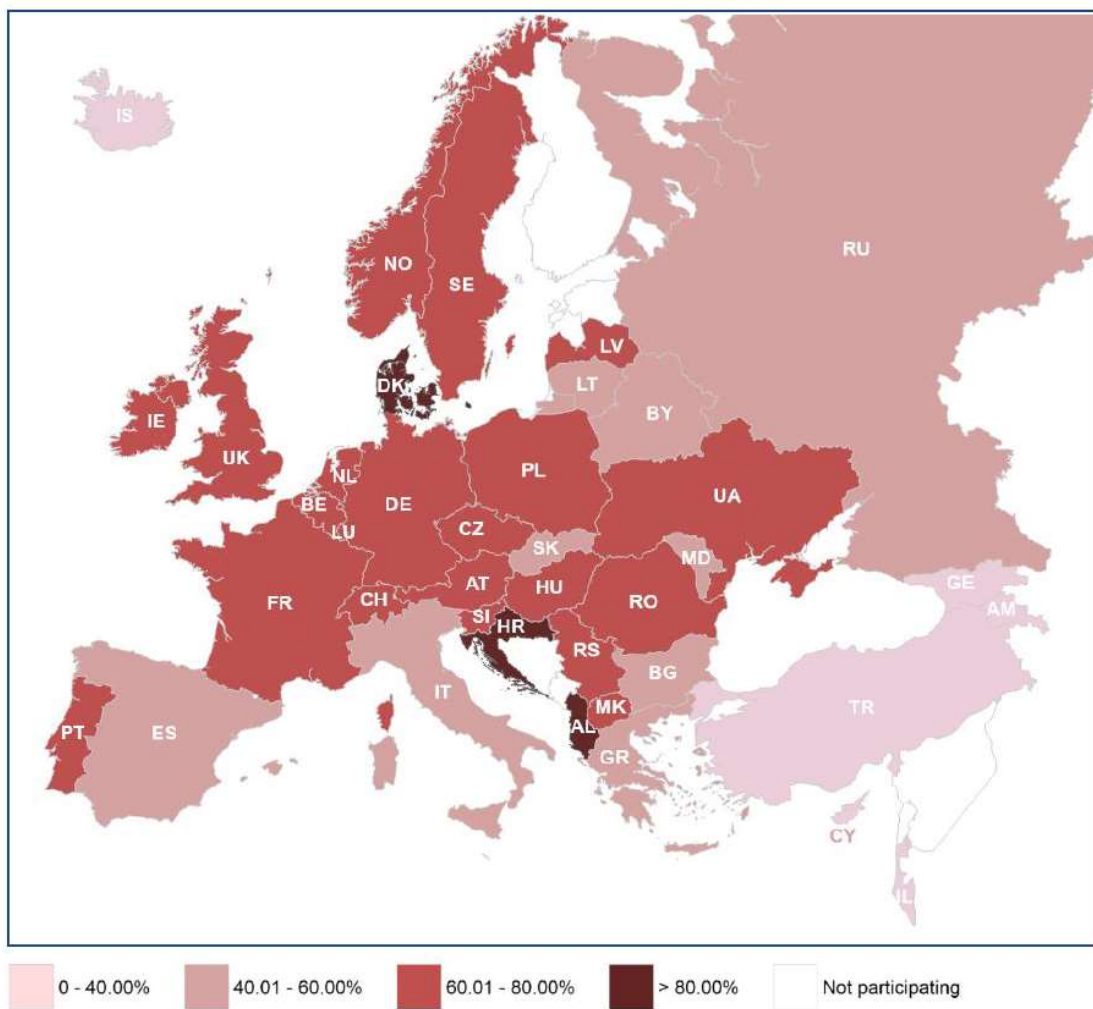


mutace F508del



mutace G551D

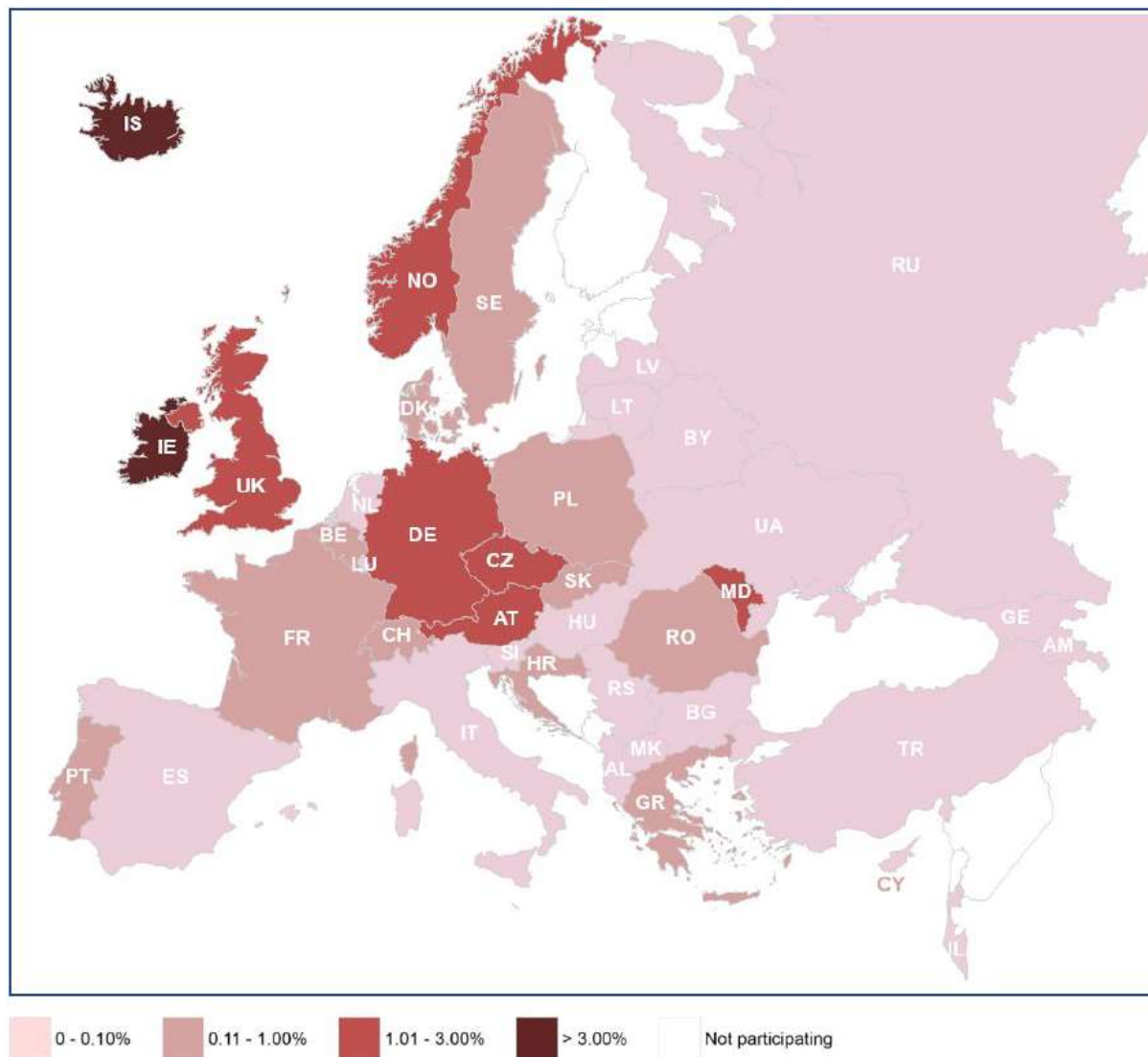
# Distribuce F508del v Evropě



Více než 80 % pacientů v ČR má:

- F508del/F508del anebo
- F508del/jiná mutace

Figure 3.6 Geographical distribution of mutation G551D.



V ČR má 3,5 % pacientů  
G551D

## Kaftrio v ČR

indikace	vhodných pacientů k léčbě	pacientů na léčbě
pacienti s F508del od 6 let	470 ( <b>67 %</b> ze všech)	390 (+ 23 na jiném modulátoru)
pacienti s F508del do 6 let	110 ( <b>16 %</b> ze všech)	37 (na jiném modulátoru)

## Kalydeco

pacienti s G551D bez F508del	14 ( <b>2 %</b> ze všech)	13
<i>pacienti s G551D s F508del</i>	10	7

## Symkevi

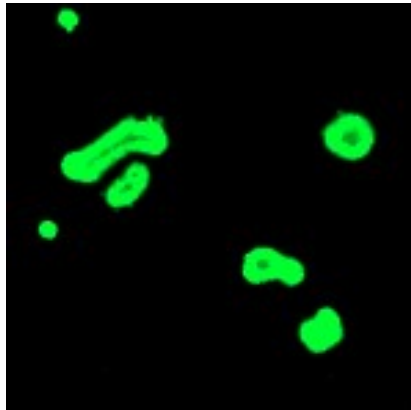
<i>pacienti s mutací s reziduální funkcí s F508del</i>	36	8
--	----	---

## Orkambi

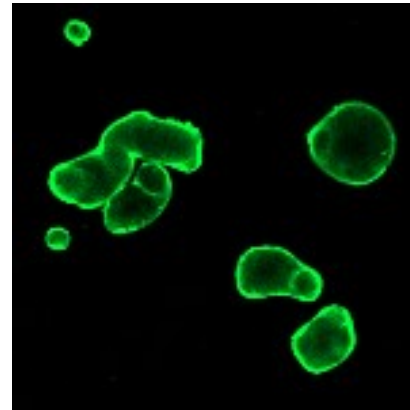
<i>pacienti s F508del/F508del od 1 roku</i>	285	45
celkem 700 pacientů	85 %	

Dokážeme najít ještě další mutace,  
které odpovídají na modulátorovou terapii?

# Individualizované testování



organoid bobtná  
aktivací CFTR



E. Furstová, T. Doušová

CFTR Chloride Transport Assay in Fischer Rat Thyroid (FRT) cells expressing mutant CFTR



## Kaftrio v ČR

indikace	vhodných pacientů k léčbě	pacientů na léčbě
pacienti s F508del od 6 let	470 ( <b>67 %</b> ze všech)	390 (+ 23 na jiném modulátoru)
pacienti s F508del do 6 let	110 ( <b>16 %</b> ze všech)	37 (na jiném modulátoru)
pacienti s dalšími cca 175 mutacemi	21 ( <b>3 %</b> ze všech)	2

## Kalydeco

pacienti s G551D bez F508del	14 ( <b>2 %</b> ze všech)	13
<i>pacienti s G551D s F508del</i>	10	7

## Symkevi

pacienti s mutací s reziduální funkcí bez F508del	16 ( <b>2 %</b> ze všech)	4
<i>pacienti s mutací s reziduální funkcí s F508del</i>	36	8

## Orkambi

<i>pacienti s F508del/F508del od 1 roku</i>	285	45
celkem 700 pacientů	90 %	



## 10 % pacientů není vůbec vhodných pro léčbu modulátory CFTR

### Mutačně specifická léčba

- Léčba PTC (premature termination codon; tzv. nonsense mutace)
  - přeskočení PTC (readthrough)



- antisense oligonukleotidy
- inhibice řízeného rozkladu mRNA
- Léčba splicing variant
  - antisense oligonukleotidy

### Léčba nezávislá na mutacích

- genová léčba (doprava genu ve vektoru)
- mRNA



### U pacientů vhodných pro Kaftrio:

- zlepšit režim podávání na 1x denně?
- dosáhnout ještě vyšší terapeutické odpovědi?

vanzakaftor (VX-121)

tezakaftor

deutivakaftor (VX-561)



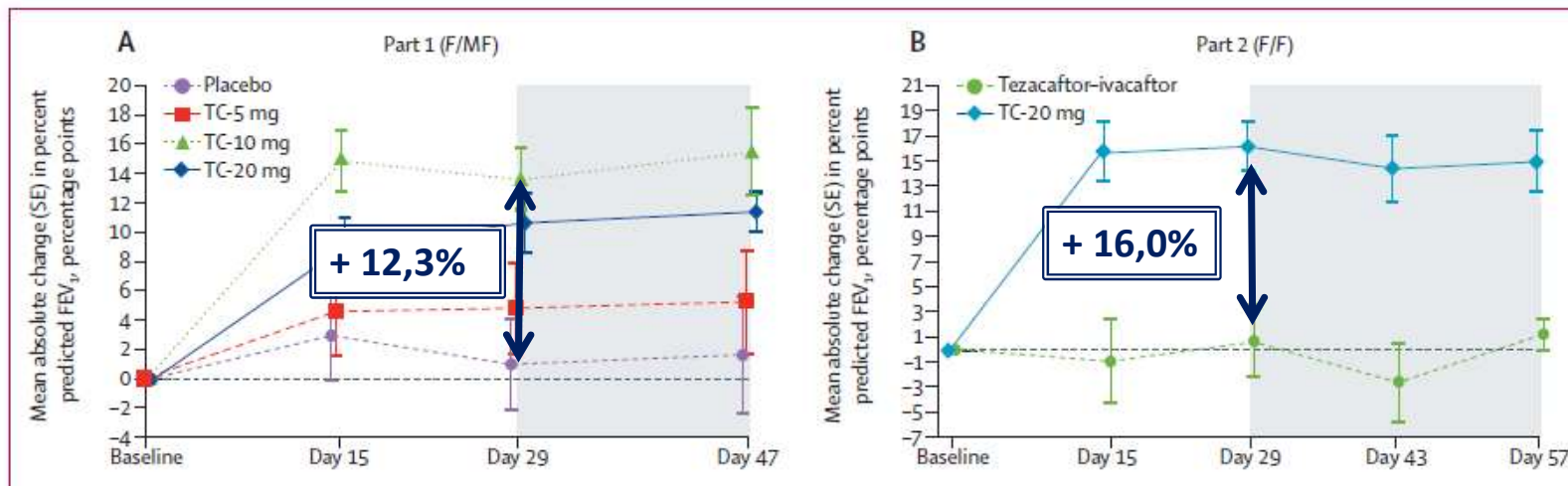
# Vanzakaftor/tezakaftor/deutivakaftor a FEV<sub>1</sub>

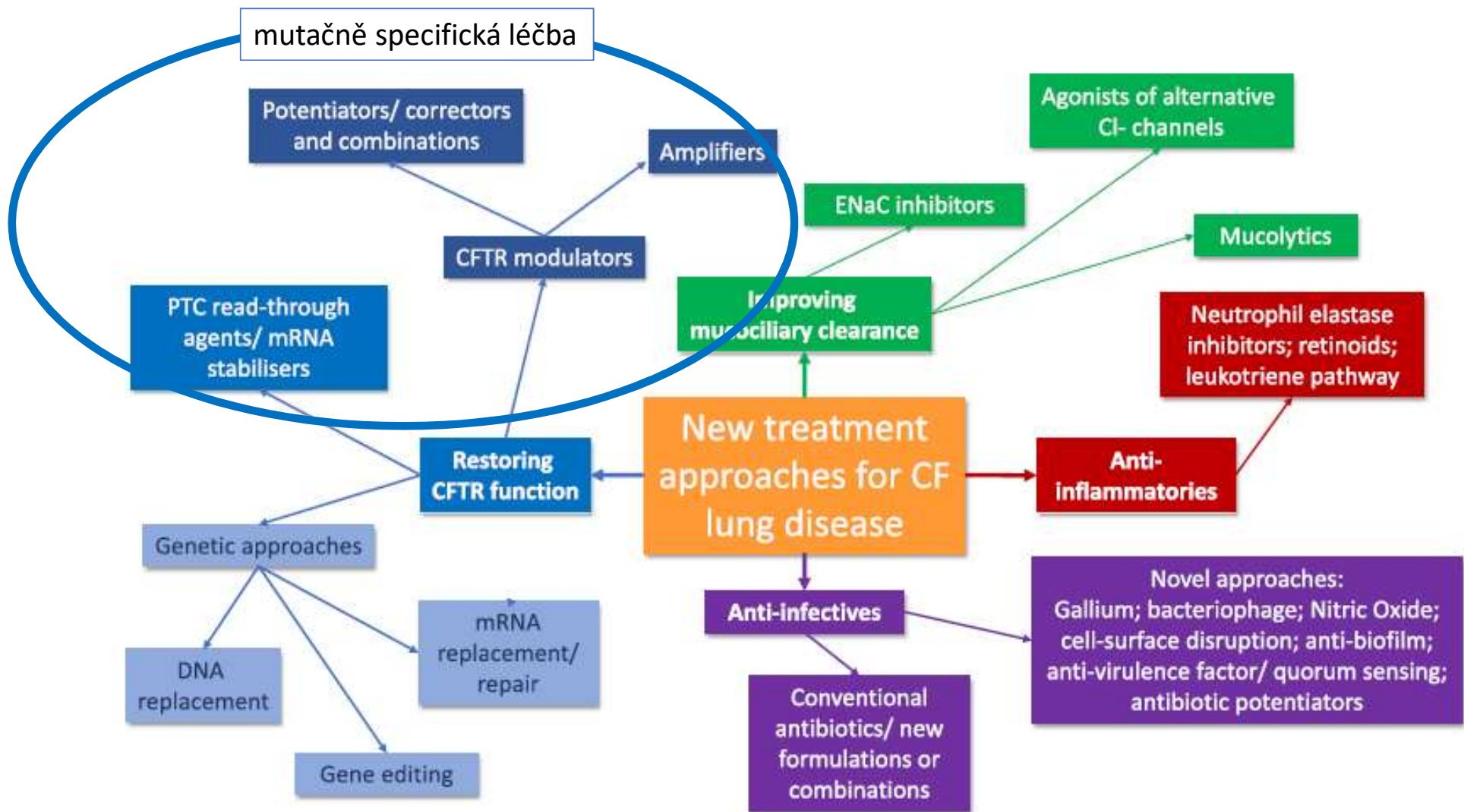
Studie fáze 2:

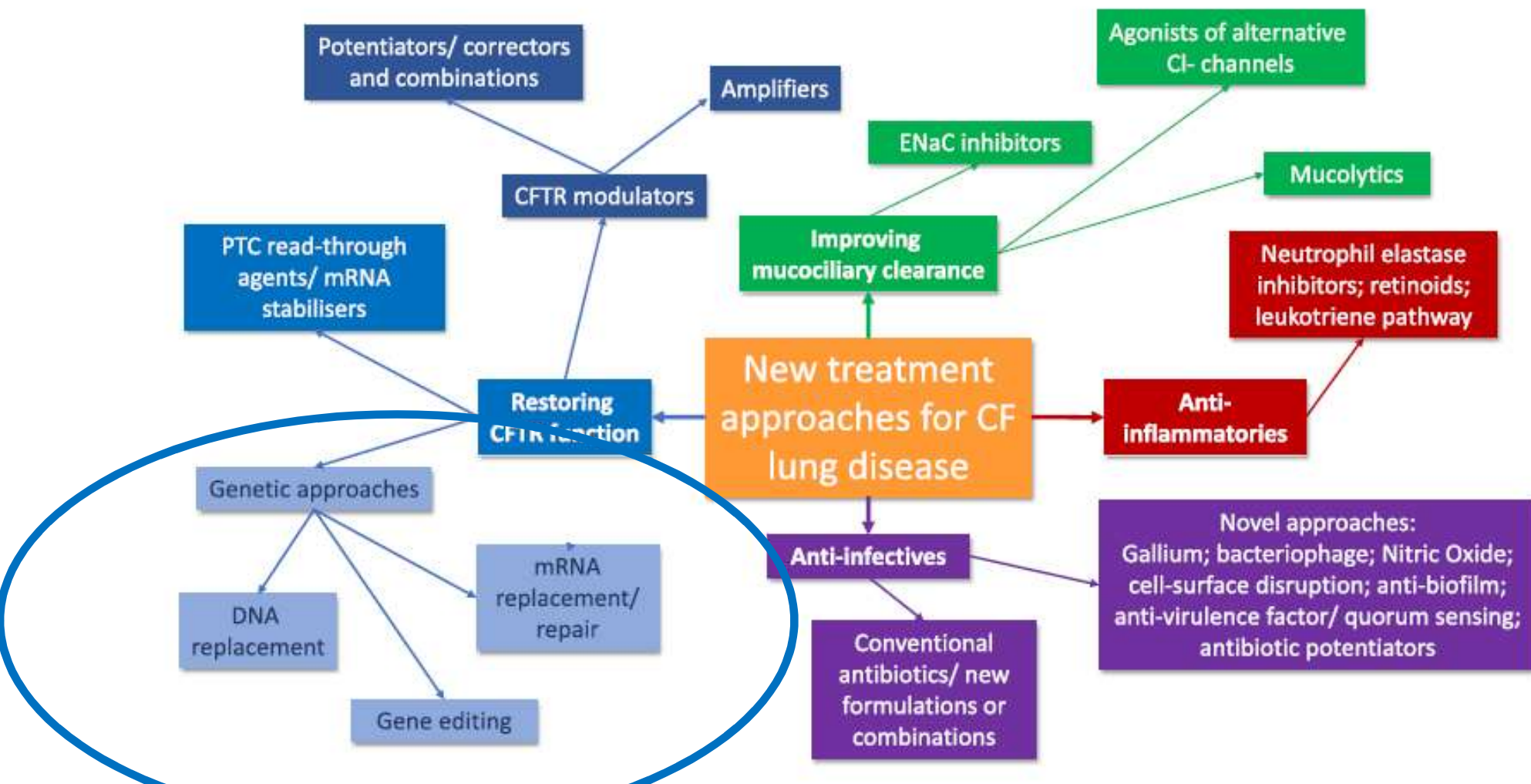
10 pacientů v placebo či v kontrolní skupině  
18 až 20 pacientů na studijní medikaci

F508del/jiná mutace

F508del/F508del







léčba nezávislá na mutacích (agnostická)

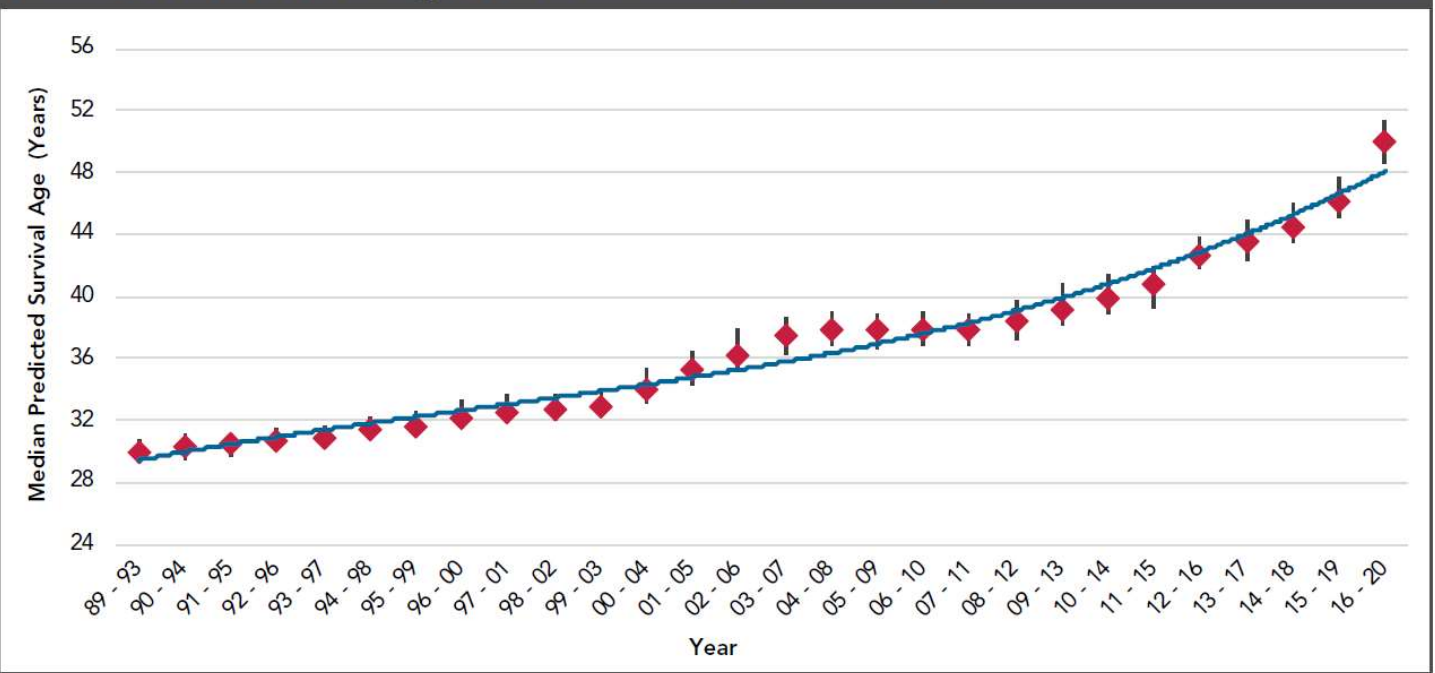


# Cíli se blížíme

# Střední délka života



Median Predicted Survival Age, 1989–2020 In Five Year Increments



Střední délka života:

Registr pacientů s CF, USA. Data za rok 2020

děti narozené 2016-2020: 50 let

děti narozené 2020: 59 let