

Úloha nemocničného farmaceuta v manažmente génovej terapie

XXX. Kongres nemocničného lekárstva
Bratislava, 14.10.2022

Anna Štricová, Nemocničná lekárka
FNsP F. D. Roosevelta
Banská Bystrica

Génová terapia

- Nový prístup k terapii
 - Zriedkavých ochorení
 - Život ohrozujúcich genetických ochorení
- Definícia GT podľa American Society of Gene and Cell Therapy:
 - *„Génová terapia je zavedenie alebo odstránenie genetického materiálu alebo génovej expresie s cieľom zmeniť biologickú funkciu genetického kódu jednotlivca (pacienta) s cieľom dosiahnuť terapeutický prínos.“*

Humánna génová terapia

- Terapia:
 - Nádorové ochorenia
 - Vrodené genetické choroby
 - Infekčné ochorenia
- Mechanizmy účinku:
 - Náhrada poškodeného génu zdravou kópiu
 - Deaktivácia nefunkčného génu
 - Nový alebo upravený gén



Využitie génovej terapie

- Nádorové ochorenia
- Cystická fibróza
- Diabetes
- Hemofília
- AIDS
- Spinálna muskulárna atrofia
- Kongenitálna slepota
- Leukémie
- SCID
- Epidermolyssis bullosa congenita

Typy génovej terapie, vektory

- **Plazmidová DNA-** genetická úprava DNA na prenos terapeutických génov
- **Vírusové vektory-** modifikované vírusy (odstránená virulencia)
 - Pôvodné gény nahradené požadovaným transgénom → vírus sa nereplikuje, nespúšťa imunitnú odpoveď
 - Retrovírusy, lentivírusy, adenovírusy, herpes simplex typ A
- **Bakteriálne vektory-** modifikované baktérie
 - Pozbavené infekčnosti
- **Bunková terapia získaná od pacienta-** odber buniek pacientovi → geneticky modifikované vírusovým vektorom → „vrátené“ pacientovi

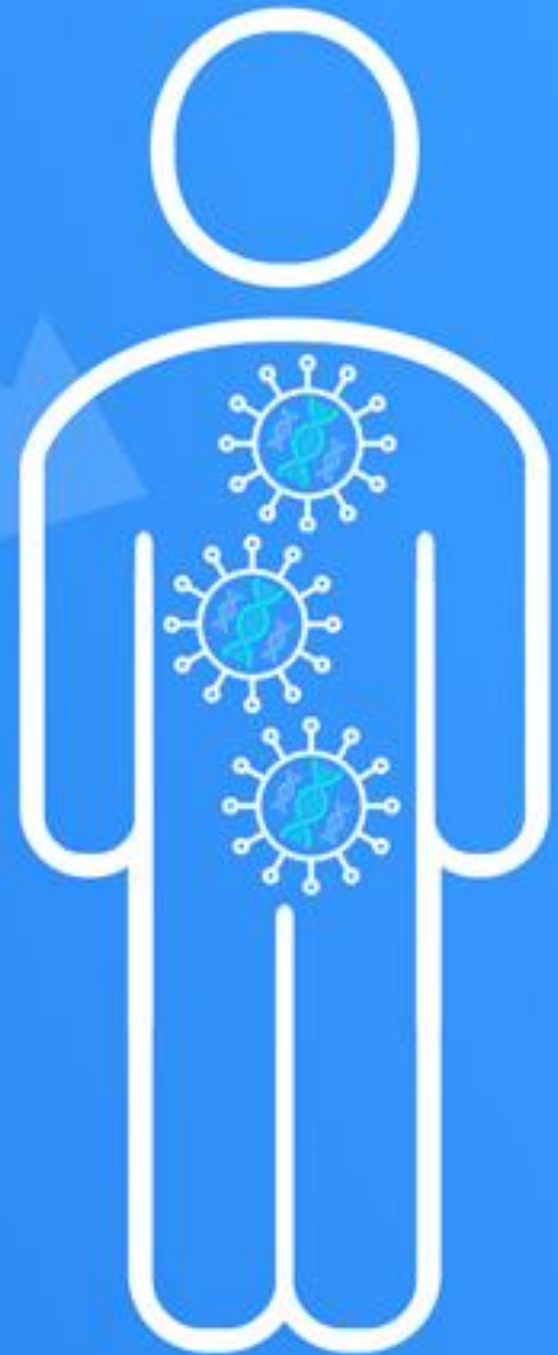
**Healthy
Gene**

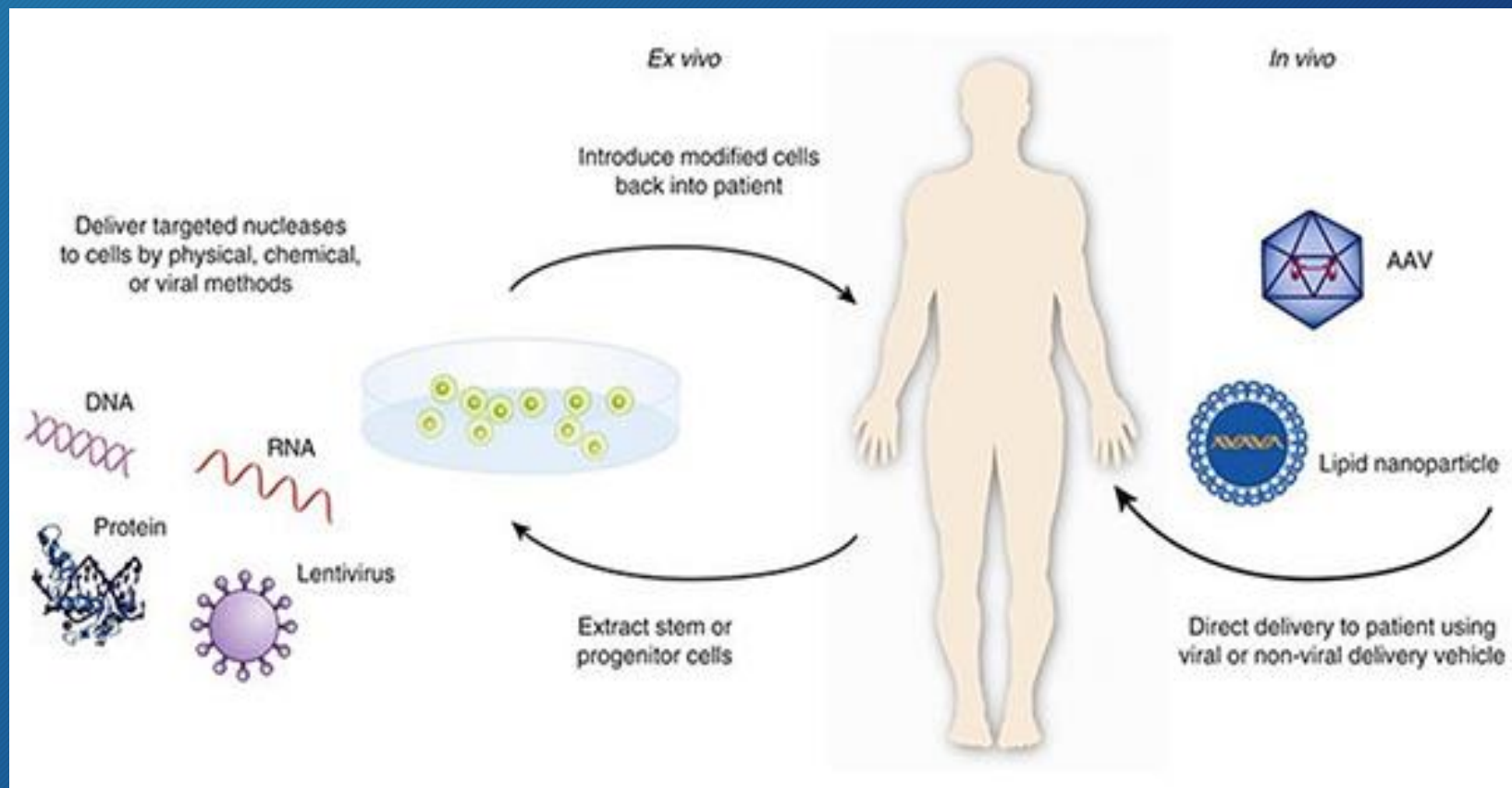


**Virus
Vector**



**Virus Vector
with Healthy
Gene**





Vývoj novej génovej terapie

- 10-20 rokov
- Mimoriadne finančne náročná liečba
- Nie je bežne dostupná
- Zložitý proces schvaľovania
- Klinické štúdie- testovanie bezpečnosti a účinnosti
- V roku 2021 EMA schválenie 11 génových terapií

Génová terapia v SR

- Zatiaľ len **spinálna muskulárna atrofia**
- Slovenskí pacienti v zahraničných centrách:
 - Leberova kongenitálna amuróza (vrodená slepota)
 - Leukémia
 - Lymfóm

Génová terapia v nemocničnej lekárni



Multidisciplinárny tím

- Lekári
- Sestry
- **Farmaceuti**
- Vedenie nemocnice
- Poist'ovne
- Enviromentálny odborník

Úloha farmaceuta/ nemocničnej lekárne

- Bezpečná manipulácia
- OOP
- Skladovanie
- Transport
- SOP
- Dekontaminácia
- Likvidácia odpadu
- Náhodná kontaminácia obsluhy

Skladovanie

- Samostatné skladovanie (oddelené od komerčne dostupných produktov)
- Označenie
 - Všetky skladovacie miestnosti, prístroje
- Chladničky/ mraziace boxy s negatívnym tlakom
- Kontinuálne monitorovanie teploty
 - Záznamy
 - Alert systém



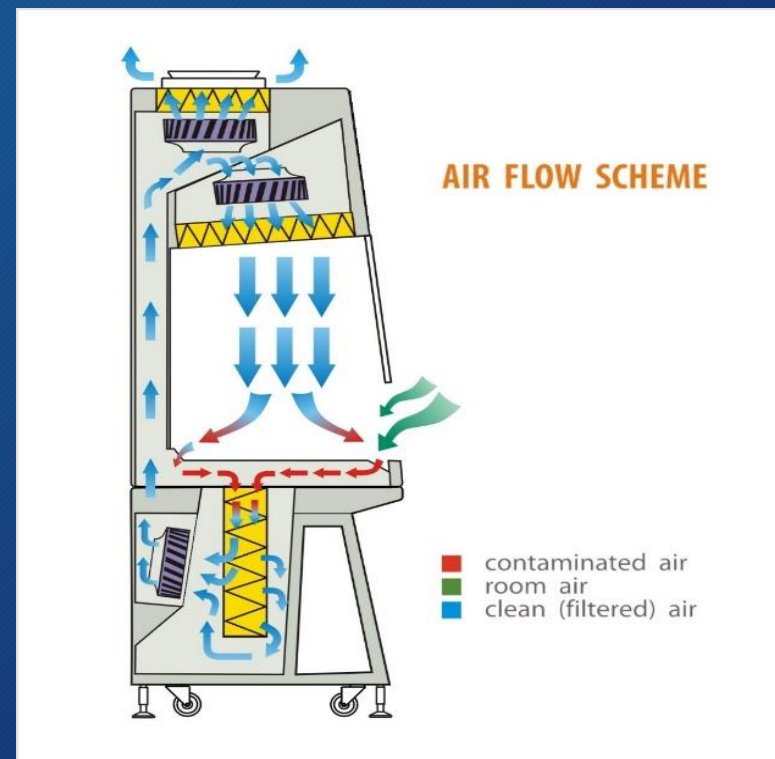
OOP

- 2 páry rukavíc (minimálne nitrilové, ideálne chemoprotektívne)
- Zosilnený ochranný plášť / overal
- Chirurgické rúško/ respirátor
- Ochranná čiapka
- Okuliare alebo tvárový štít
- Dezinfikovatelná obuv/ návlek na obuv vysoký
- Presný postup obliekania (najskôr 1. pár rukavíc, potom plášť....)



Manipulácia

- Biohazard triedy 2B
 - ✓ Trieda čistoty A
 - ✓ HEPA filtre



Príprava

- Aspiračný trn
- Ihly
- Striekačky s luer lock kónusom
- Closed system transfer devices (CSTDs)
 - Diskutabilné, názory sa rôznia
 - Nie sú žiadne skúšania potvrdzujúce vhodnosť a kompatibilitu

Transport

- Z nemocničnej lekárne na miesto aplikácie
- V BSL2 dekontaminované → zabalené do plastového sáčku → sekundárny obal
- Signatúra podľa vyhlášky č. 129/2012
- Transport v uzavretom boxe
 - Zreteľne označený symbolom nebezpečenstva
- V prípade náhodného rozliatia počas transportu dostupný Spill kit
 - Transport so Spill kitom
 - Pozdĺž celej trasy dostupných niekoľko Spill kitov
- Potrubná pošta- **ZAKÁZANÁ!!!**

Prevzatie

- Materiál odovzdaný priamo aplikujúcemu personálu (sestre)
- Zdokumentované, podpísané!
- Niektoré organizácie zvažovali SBS službu k transportu
 - Z dôvodu cenovej náročnosti
- V prípade straty:
 - NEVYHNUTNÉ nájsť liečbu
 - Nesmie byť aplikovaná inému pacientovi
 - Nikdy sa nepripravuje opakovane (dve dávky génovej terapie nebezpečnejšie ako bez)

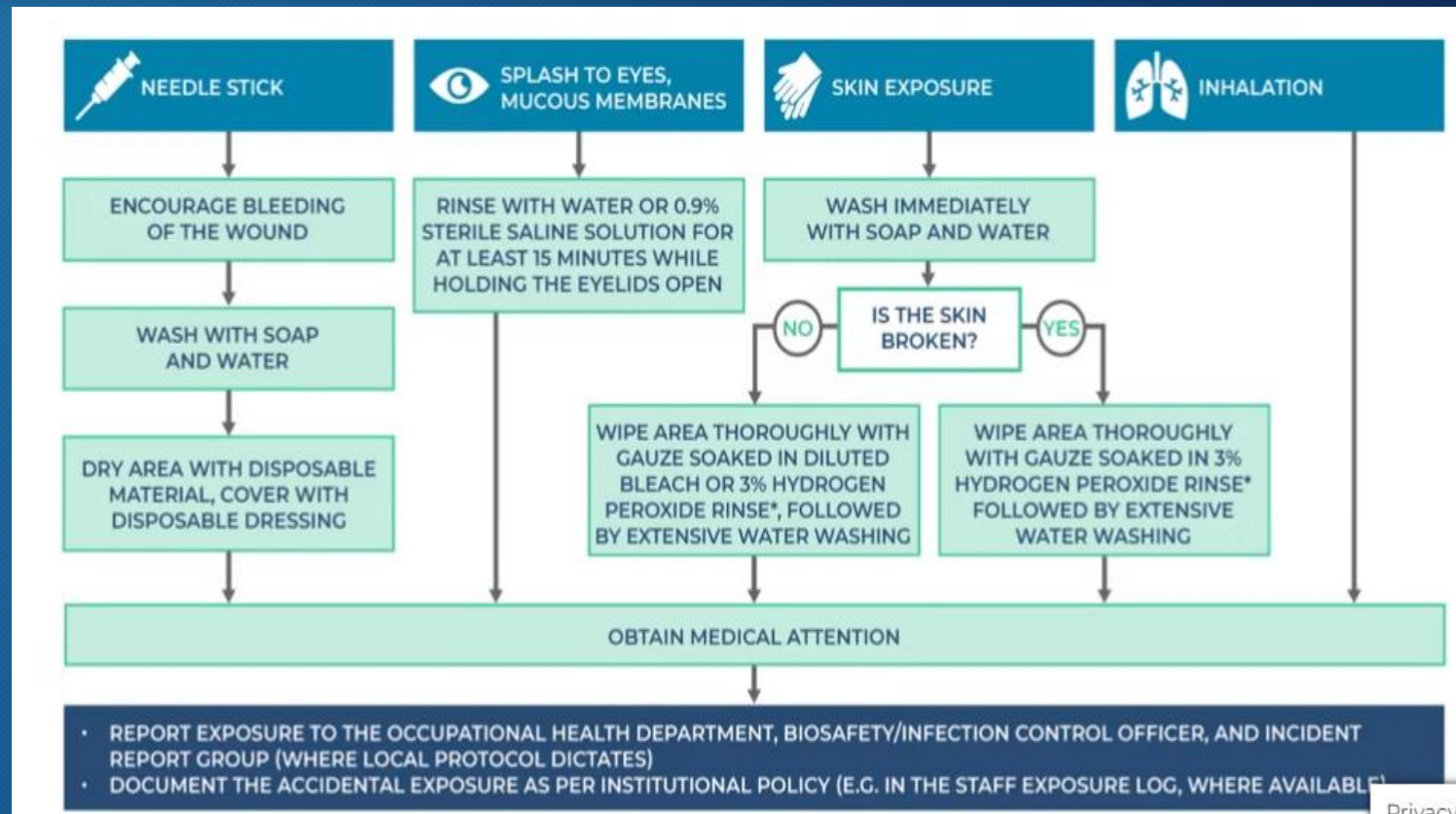
Dekontaminácia

- Prístroje, priestory po **každej** príprave
- BSL2- pozor na korozívne látky- poškodenie povrchov
 - Predchádzajúce konzultácie:
 - Držiteľ registrácie lieku
 - Výrobca BSL (poškodený povrch- riziko kontaminácie)
- Pre vírusové vektory- virucídne látky
- Všeobecne- bielidlá (chlórnan sodný, peroxyzlúčeniny)
- Dôležité- dodržať čas od prípravy produktu po zahájenie dekontaminácie
 - Čas potrebný na usadenie aerosólov cca 1 hodinu (15-30 minút)
- Striedanie virucídov- zabránenie vzniku rezistencie

Odpad z prípravy a aplikácie GT

- Ochrana životného prostredia a následnej humánnej kontaminácie
- OOP, ihly, striekačky, infúzne súpravy, tampóny
- Kontajnery na likvidáciu biologicky nebezpečného odpadu
 - Označené
 - Nesmú byť opakovane otvorené
 - Zbalené v BSL2
- Zmluva so spaľovňou
- Posteľná bielizeň, prádlo pacienta, plienky- tiež potenciálne kontaminované
 - osobitné práce cykly

Expozícia personálu GT



Spill kit



VŠZP preplatí malej Eliške najdrahší liek na svete

22.02.2021

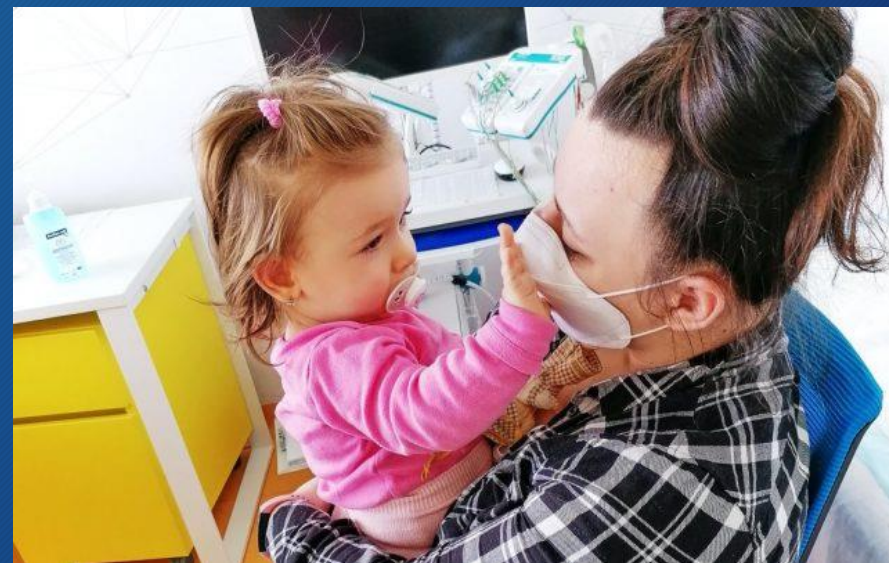
Zolgensma je najdrahší liek na svete, ktorý sa používa **na liečbu detí so spinálnou svalovou atrofiou**. O jeho aplikáciu malo záujem už niekoľko detí na Slovensku. Medzi nimi je aj naša malá poistenka Eliška s touto krutou diagnózou. Všeobecná zdravotná poisťovňa preto iniciovala rokovania s výrobcom lieku a spoločne našli spôsob jeho úhrady.

„Vďaka obrovskému úsiliu Všeobecnej zdravotnej poisťovne nastal zásadný posun v takmer pol roka trvajúcich rokovaniach. Zmluva na najdrahší liek na svete je podpísaná a súhlasné stanovisko s jeho podaním pre našu poistenku Elišku bolo vydané. Pevne verím, že na základe dohody s výrobcom lieku, ktorou sme otvorili možnosti aj pre ostatné zdravotné poisťovne, ho čoskoro bude možné aplikovať aj ďalším pacientom so spinálnou svalovou atrofiou na Slovensku,“ uviedol Richard Strapko, generálny riaditeľ Všeobecnej zdravotnej poisťovne, ktorá je lídrom v podporovaní najmodernejších liečebných postupov a technológií a tie svojim poistencom zvyčajne hradí ako prvá zdravotná poisťovňa na Slovensku.

BANSKÁ BYSTRICA 
DETSKÁ NEMOCNICA
Fakultná nemocnica s poliklinikou

Liečba, ktorá bola v minulosti k dispozícii mala svoje limity. Navyše bola bolestivá a vyžadovala pravidelné dávky. Výhodou novej génovej liečby je jej jednorazové podanie priamo do žily, čo je neporovnateľne jednoduchšia aplikácia. Zolgensma bola Eliške podaná 23. marca 2021. Eliška to zvládla bez výraznejších komplikácií a už badať prvé malé pokroky.

„Eliška bola od začiatku v starostlivosti špičkových lekárov a sestier nášho neuromuskulárneho centra pod vedením doktorky Okáľovej. Je nám ctou, že sme mohli byť pri prelomovom momente medicíny a mohli sme, ako druhí na Slovensku, podávať génovú liečbu. Pevne verím, že pre Elišku je 23. marec novým začiatkom a do ďalšieho života jej želáme veľa síl a zdravia.“ dodal Ing. Juraj Gallo, riaditeľ Detskej nemocnice.





Ďakujem za pozornosť :)

Zdroje

- <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-gene-therapy-how-does-it-work>
- <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy>
- https://fns.uniba.sk/fileadmin/prif/biol/kge/GSGM2018/prednasky/Roman_Gardlik_web.pdf
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7675776/>
- <https://genetherapynetwork.com/practical-considerations/handling-gene-therapy-in-clinical-settings/>
- <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/therapy/procedures/>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-follow-patients-administered-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf