



# Zavedení přípravků genové terapie do praxe ve fakultní nemocnici a jeho dopad na práci farmaceuta

PharmDr. Petr Horák, NL FN Motol, Praha, ČR  
XXIX. Kongres nemocničního lékařství, Bratislava, 2021

1

<b>Přípravky moderní terapie</b>	<b>1</b>
Definice, rozdíly, legislativa	
<b>Onasemnogen abeparvovek</b>	<b>2</b>
Spinální muskulární atrofie	
<b>Tisagenlecleucel</b>	<b>3</b>
Akutní lymfoblastická leukémie	
<b>Zapojení farmaceutů, shrnutí</b>	<b>4</b>
Potřeba multidisciplinární spolupráce	

2

## Co jsou přípravky moderní terapie

Jsou to přípravky pro humánní použití založené na genech, buňkách nebo tkáních. ATMPs

### ► Patří sem:

- LP genové terapie
- LP somatobuněčné terapie
- LP tkáňového inženýrství
- Kombinované přípravky (se ZP)

### ► Evropská legislativa: Nařízení EK 1394/2007, Směrnice 2001/83/EC (GT a SCT), ZoL + navazující předpisy

3

## LP genové terapie

Jaká je definice / charakteristiky LP genové terapie?

1. Účinná látka je tvořena nebo obsahuje rekombinantní NK užívanou nebo podávanou lidem s cílem regulace, opravy, nahrazení, přidání nebo odstranění genové sekvence.
2. Terapeutický, profylaktický nebo diagnostický efekt je vázán přímo na obsaženou rekombinantní NK, nebo produkt její exprese.
3. **Nepatří** sem vakcíny proti infekčním nemocem, i kdyby splňovaly oba výše uvedené parametry.

4

## Několik aspektů ATMPs vyplývajících z legislativy

- ▶ **Centrální registrace EU**
- ▶ **Možnost dodání přímo distributorem, bez lékárny (nevhodné)**
- ▶ **Úprava genové terapie A v B, definice úpravy**
- ▶ **Dtto pro klinická hodnocení**

5



6

## Příklad I.: Spinální muskulární atrofie

Autosomálně recesivní onemocnění, obvykle jedolokusová mutace na chromozómu 5. Incidence cca 1:6-10000 porodů. Fenotyp ovlivňuje mj. počet kopií SMN2 genu.

- ▶ **Mutace SMN1 genu: porucha SMN proteinu**
- ▶ **U SMN2 genu obvykle dochází k přeskočení exonu 7: produkuje kratší, a/hypofunkční, nestabilní varianty SMN proteinu. SMN protein pomáhá se zráním pre-mRNA v motorických nervech.**
- ▶ **Klinické projevy: hypotonie, hyporeflexie, problémy se sáním, polykáním, dechem**
- ▶ **Zpomalený/nedokončený motorický vývoj**
- ▶ **U vážnějších forem značné zkrácení doby života**
- ▶ **Kognitivní funkce zachovány**

7

## Spinální muskulární atrofie (II)

Hereditární onemocnění, heterogenní, postihuje přední rohy míšňní a příp. i motorická jádra hlavových nervů. Poškození nervů je **ireversibilní**.

- ▶ **SMA typ I. (Werdnigův-Hoffmannův, zhruba 2/3 nemocných): obtíže do 6. měsíce věku, neschopnost samostatného sedu**
- ▶ **SMA typ II.: obtíže do 18. měsíce věku, neschopnost samostatné chůze**
- ▶ **SMA typ III. (Kugelbergův-Welanderové): obtíže po 18. měsíci věku, schopen samostatné chůze**
- ▶ **SMA typ IV.: obtíže po 30. roku věku, schopen samostatné chůze**

HABERLOVÁ, J a P HEDVIČÁKOVÁ. SPINÁLNÍ SVALOVÉ ATROFIE V DĚTSKÉM VĚKU. *Neurologie pro praxi* [online]. 2004, roč. 4, vol. 4, s. 180-182

8

## Léčba

- ▶ **Podpůrná**
- ▶ **Nusinersen**
- ▶ **Risdiplam**
- ▶ **Genová terapie**  
(onasemnogen abeparvovec)



9

## Onasemnogen abeparvovec

Zolgensma®

- ▶ **Genová terapie:**
  - Vektor: adenoasociovaný virus nesoucí funkční kopii SMN1 genu
- ▶ **Výhody: jednorázová (?) kauzální terapie, i. v. aplikace (aktuálně zkušenosti s účinností na 6 let)**
- ▶ **Nevýhody:**
  - Velikost balení dle váhy pacienta
  - Nutné imunologické předpoklady (protilátky proti AAV, časové hledisko)
  - NÚ související s vylučováním vektoru
  - Cena > 2 mil. €

10

## Základní problémy před zahájením programu Zolgensma

### ► Finanční a organizační

- Smlouva s dodavatelem
- Úhrada
- Cashflow

### ► Zacházení

- Manipulace s GMO
- Úprava

11



FN MOTOL

### FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE

[150 06 Praha 5 - Motol, V Úvalu 84

#### DODATEČNÝ PROVOZNÍ ŘÁD PRACOVISŤE PRO ZACHÁZENÍ S LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY GENOVÉ TERAPIE V RÁMCI SPECIFICKÉHO LÉČEBNĚHO PROGRAMU S PŘÍPRAVKEM ZOLGENSMA

1. Uživatel (osoba oprávněná k nakládání s GMO)
  - 1.1. Nemocniční lékárna FN Motol, PharmDr. Petr Horák
  - 1.2. Název (obchodní firma) a právní forma, je-li uživatelem právnická osoba  
Fakultní nemocnice Motol
  - 1.3. Adresa sídla  
V Úvalu 84, Praha 5-150 06
  - 1.4. IČO (pokud je přiděleno)  
00054203
2. Statutární orgán (u právnických osob)
  - 2.1. Jméno, titul, funkce  
JUDr. Ing. Miloslav Ludvík, MBA

## Zacházení s GMO

12

## Úprava či ne?

Otázka za deset miliónů

- ▶ Zolgensmu je potřeba podle hmotnosti pacienta adjustovat do 1-2 60ml stříkaček pro připojení na pumpu
- ▶ Je to úprava (→ příprava) LP genové terapie, nebo ne?
- ▶ Sporný výklad legislativy
- ▶ Je nutno vyřešit do budoucna přesnějším zněním vyhlášky

13

## Evropské předpisy

EudraLex :: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 (Good Manufacturing Practice)

**16.12. The following are examples of reconstitution activities relevant for ATMPs. It is stressed that these examples cannot be extrapolated to medicinal products other than ATMPs:**

- ▶ **Thawing**, washing, buffer exchange, centrifugation steps necessary to remove preservation solution (e.g. DMSO...)
- ▶ (Re)suspension, dissolution or dilution with solvent/buffer, dispersion.
- ▶ Mixing the product with patient's own cells, with an adjuvant and/or with other substances added for the purposes of administration (including matrixes). However, the mixing of a gene therapy vector with autologous cells is a manufacturing activity that should be conducted under GMP.
- ▶ Splitting the product and use in separate doses, adaptation of dose (e.g. cell count).
- ▶ Loading into delivery systems/surgical devices, **transfer to an infusion bag/syringe.**

14

## Financování

Při ceně přípravku je již potřeba brát do úvahy i cashflow nemocnice

### Nejdražší lék pro Maxíka a další děti zaplatí pojišťovny

 ZUZANA KUBÁTOVÁ



Jedním z dětí, které dostanou lék Zolgensma, je také Adam.

27. 4. 18:31

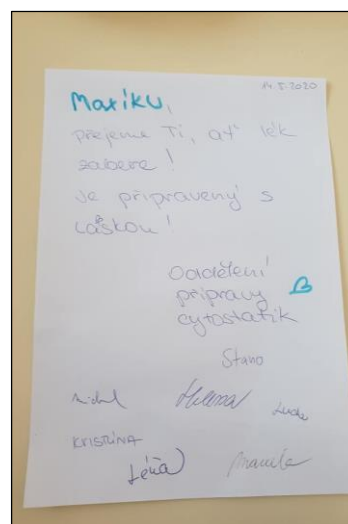
Stačilo jedno vyjádření premiéra na internetu a tím rodinám malých pacientů se spinální svalovou atrofií (SMA) spadl kámen ze srdce. Lék

- ▶ **Původní plán pro první pacienty: veřejná sbírka (smluvní zajištění s nemocnicí atd).**
- ▶ **Nakonec zaplatily ZP**
- ▶ **Podařilo se vyjednat i finanční zálohy, aby bylo možné program financovat**

15

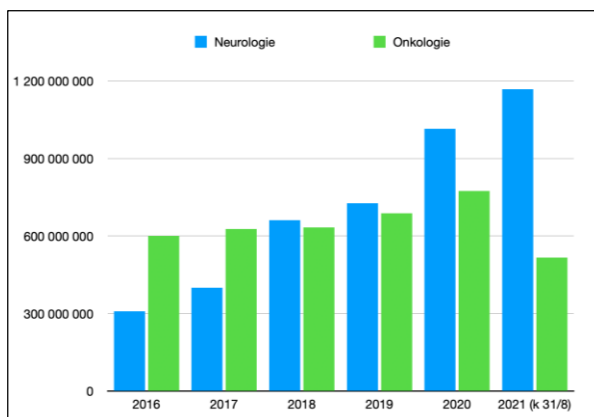
## Jak to dopadlo?

- ▶ **Zolgensmu již ve FN Motol dostalo více než 20 pacientů**
- ▶ **Úprava prováděna na OCPC NL FN Motol, za přísných režimových opatření**
- ▶ **Krátce po prvních podáních aplikací byla v EU zaregistrována**
- ▶ **Nutnost individuálního jednání se ZP o financování**
- ▶ **Novorozenecký screening, stanovení center (očekáváno)**



16





## Jaké jsou ekonomické konsekvence?

17

### Příklad II.: AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÁ LEUKÉMIE

- ▶ **Nejčastější malignita u dětí (25 %), u dospělých poměrně vzácná**
- ▶ **Způsobena mutací progenitorových bb. B (85 %, BCP-ALL) nebo T (T-ALL) lymfocytů**
- ▶ **Ztráta schopnosti diferenciaci, naopak zachována schopnost proliferace, obcházející přirozené regulační mechanismy**
- ▶ **Má celou řadu podob/podtypů, kterými se poté řídí léčba (chemo-, radio-, imunoterapie, alogenní transplantace kostní dřeně).**

Folber, F, Hrabovský Š, Doubek, M.  
Onkologie 2015; 9(3): 125–127

18

## AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÁ LEUKÉMIE

- ▶ 5-letý survival rate je > 90 %
- ▶ U některých pacientů nicméně je onemocnění refrakterní i na více cyklů léčby či radikální postupy jako je alogenní transplantace kostní dřeně.
- ▶ Pro tyto pacienty je možností **tisagenlecleucel** – jde o přípravek genové terapie, založený na modifikaci pacientových vlastních bb. (tzv. CAR-T buňky).

19

## Jak to funguje? 😊

(LexiComp)

- ▶ Tisagenlecleucel is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy (containing human cells modified with a lentivirus) in which a patient's T cells are reprogrammed with a transgene encoding a **chimeric antigen receptor (CAR) to identify and eliminate CD19-expressing malignant and normal cells**. The CAR is comprised of a murine single-chain antibody fragment which recognizes CD19 and is fused to intracellular signaling domains from 4-1BB (CD137) and CD3 zeta. CD3 zeta is a critical component for initiating T-cell activation and antitumor activity, while 4-1BB enhances expansion and persistence of tisagenlecleucel. **After binding to CD19-expressing cells, the CAR transmits a signal to promote T-cell expansion, activation, target cell elimination, and persistence of the tisagenlecleucel cells**. Tisagenlecleucel is prepared from the patient's peripheral blood cells obtained via leukapheresis.

20

## Jak to funguje v praxi

- ▶ **Nemocnému jsou leukaferézou odebrány, připraveny, otestovány mononukleární bb. Z periferní krve – slouží jako výrobní surovina**
- ▶ **Odesláno výrobci, ten bb. geneticky upraví a adjustuje**



21

## Jak to funguje v praxi (2)

- ▶ **Přípravek se dostává do nemocnice zamražený na minus 120 °C.**
- ▶ **Po kontrolovaném rozmrazení může být podán pacientovi**



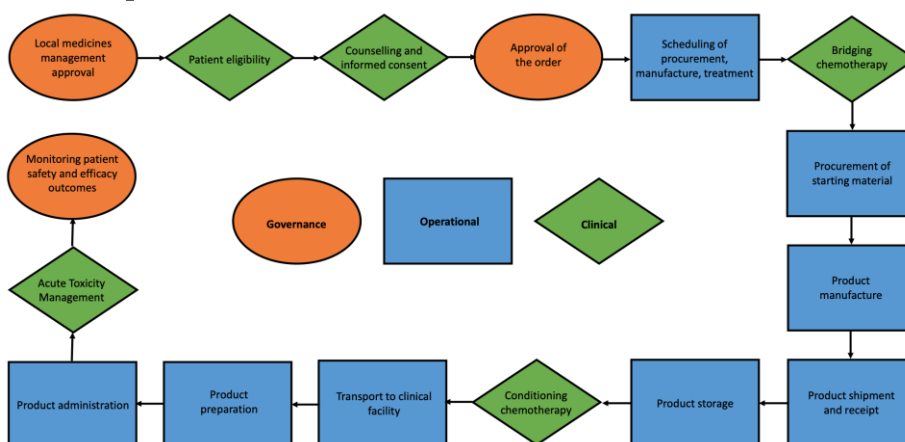
22

## Tisagenlecleucel (pokr.)

- ▶ Jde o **alogenní bb.** – musí existovat **dosledovatelnost** od okamžiku odběru až po podání.
- ▶ Nemocnice je tedy pro výrobce **dodavatelem** i **odběratelem**.
- ▶ Velmi náročné na **plánování** (+ adekvátní příprava pacienta)
- ▶ Může mít **signifikantní nežádoucí účinky**, zejména spojené s imunitou, a to jak akutní, tak dlouhodobé (cytokinový sy., nízké hladiny Ig)
- ▶ Cena cca 9 mil. Kč. (353 tis. €)

23

## Příklad – workflow použití moderních terapií bb.



Buchan, R.: The Role of Pharmacy for Delivery of Advanced Therapy Medicinal Products in NHS Scotland. Online <https://www.theatcnetwork.co.uk/wp-content/uploads/2021/06/Role-of-Pharmacy-for-delivery-of-ATMPs-in-NHS-Scotland.pdf>

24

## ATMPs a jejich dopad na práci farmaceuta

- ▶ **ATMPs s sebou nesou extrémní Individualizaci terapie a značnou nadějí pro léčbu především vzácných onemocnění**
- ▶ **Management léčby ATMPs může zahrnovat velmi specifické kroky a nežádoucí účinky**
- ▶ **Je velmi potřebné adekvátní zapojení farmaceutů do multidisciplinárních týmů pečujících o tyto pacienty**
- ▶ **Je velmi zásadní mít dobře nastaveny procesy, dokumentaci, posoudit rizika, získat potřebná povolení**
- ▶ **Problematika cen, úhrad je extrémně složitá a pro nemocnici dosti riziková, mj. i pro často nejednotný postup ZP**
- ▶ **Aktuálně v EU registrováno 11 ATMPs, běží stovky klinických studií na další.**
- ▶ **EAHP position paper (plánován pro 2022)**

25

## Důležité je

- ▶ **Aby všechny relevantní složky nemocnice byly na práci s ATMPs připraveny**
- ▶ **Aby všichni relevantní personál byl patřičně proškolen a dodržoval související procedury**
- ▶ **Aby pacient rozuměl zvláštní povaze těchto přípravků a vyjádřil informovaný souhlas**
- ▶ **Aby pacient a jeho okolí rozuměli rizikům a někdy i limitovaným možnostem moderních terapií**
- ▶ **Aby finanční dopady byly pro nemocnici udržitelné**
- ▶ **Aby celá skupina ATMPs byla detabuizována**

26

CNN Prima News • Zdraví

# Stojím, teto! Maxík, který dostal nejdražší lék světa, se postavil na vlastní nohy

Téma: Zdraví • Štěpánka Čechová • Marek Veselý • Aktualizováno 28. srpna 2020 19:57

## Vakcína proti onemocnění Covid-19 nemění DNA pacientů

AFP Česká republika, AFP Nový Zéland a |    | Zveřejněno dne pátek 11. prosinec 2020 v 15:37

27

