

SYMDEKOTM - תרופה פורצת דרך לחולי סיסטיק פיברוזיס

פרופ' חנה בלאו, לשעבר מנהלת מכון ריאות ומרכז גראוב לסיסטיק פיברוזיס, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, פרופ' מן המניין באוניברסיטת תל אביב



עד לפני מספר שנים עבור חולי CF המשמעות היתה אחת: השתלת ריאה או מוות. אך בעשור האחרון חלה פריצת דרך משמעותית בתחום ולראשונה פותחו תרופות חדשניות אשר מטפלות בגורם המחלה, בהתאם למוטציות ספציפיות בגן CFTR. פריצת דרך זו היא חלק ממהפכת הרפואה המותאמת אישית, המביאה מזוור גם לחולים במחלות נדירות כמו CF, וצפויה להביא להארכת חיי החולים ביותר משמונה שנים נוספות וכן מסייעת לשפר בצורה משמעותית את איכות חייהם של החולים.



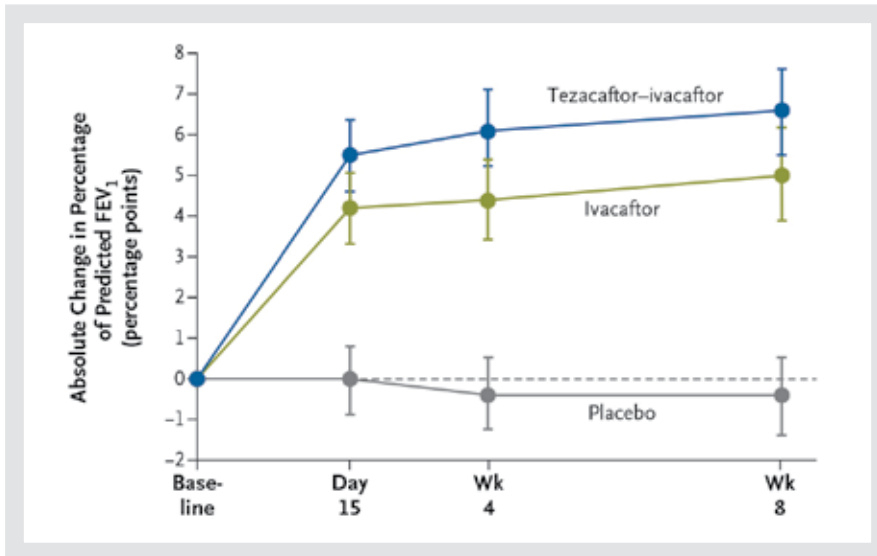
CF: זיהום כרוני המוביל לתגובה דלקתית קשה בריאות

סיסטיק פיברוזיס (CF) היא מחלה גנטית רב-מערכתית, פרוגרסיבית ומקצרת חיים, המאופיינת בנוזק הולך ומתקדם לריאות עד למצב סופני של כשל ריאתי ועד לצורך בהשתלה או, לחלופין, למוות מוקדם⁽¹⁾. המחלה נגרמת על ידי מוטציות בגן Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). החלבון CFTR משמש כשער למעבר יוני כלור ומווסת את החזרה של יוני נתרן דרך הממברנה האפיקאלית של תאי אפיתל המצפים צינורות בגוף, כגון דרכי הנשימה. בעקבות הליקוי קיימת דהידרציה של שכבת הנוזל שמחוץ לתאים, ובנוסף לכך הפרשות הופכות לצמיגות, הליחה אינה מפונה על ידי המערכת המוקו-ציליארית, נוצר זיהום כרוני בסמפונות ותגובה דלקתית קשה המובילה לבסוף לאי ספיקה נשימתית ולמוות. גם באיברים אחרים הפגיעה קשה: הרס צינורות הבלבב האקסוקריני גורם לתת תזונה ולחוסר שגשוג, מתפתחת סוכרת משנית, חסימות מעיים, מחלת כבד, עקרות של הגבר וזיעה מלוחה. הגורמים העיקריים לתחלואה ולתמותה מ-CF

המוטציות פעילות החלבון CFTR מינימלית (minimal function) והן גורמות למחלה קשה הכוללת אי ספיקת לבלב, מחלת ריאה קשה, מליחות גבוהה בזיעה ואבחנה בינקות. מוטציות אחרות גורמות לפגיעה חלקית בתפקוד החלבון CFTR עם תפקוד שאריתי (residual function). בחולים עם לפחות מוטציה אחת מקבוצה זו התחלואה הריאתית יכולה להיות משמעותית מאוד, בדומה למוטציות הגורמות

כוללים ירידה מתמדת בתפקודי הריאה, הנמדדת על ידי FEV1 (% מהצפוי), עם ירידה ממוצעת של כ-1%-3% בשנה, מספר ההתלקחויות הנשימתיות (pulmonary exacerbations) וחומרתן⁽²⁾ וכן זיהום כרוני על ידי חיידקים בדרכי הנשימה, בעיקר בפסוידומונס. בגן CFTR תוארו מעל 2,000 מוטציות. הן חולקו לשש קבוצות, לפי המנגנון המולקולרי של הפגיעה בחלבון CFTR⁽³⁾. בחלק מקבוצות

תרשים 1.



NEJM 2017

טבלה 1. סיכום ההבדלים בתוצאים שניוניים של הזרועות האקטיביים בהשוואה לפלצבו

End Point	Placebo (N=161)	Ivacaftor (N=156)	Tezacaftor-Ivacaftor (N=161)
Pulmonary exacerbations			
No. of events	20	9	11
Estimated event rate per yr	0.63	0.29	0.34
Rate ratio vs. placebo (95% CI)	—	0.46 (0.21 to 1.01)	0.54 (0.26 to 1.13)

האקסטרבציות הנשימתיות (ירידה של 46%). מחקר ה-EXTEND הינו מחקר המשך למחקר ה-EXPAND וממצאי Interim analysis למשך 16 שבועות נוספים מראים שינוי אבסולוטי במדרד ה- FEV_1 בזרוע שטופלה ב-SymdekoTM בהשוואה לפלצבו של 7.8% לאחר טיפול ממושך.⁽⁸⁾

השיפור במדדי המחלה צפוי להביא להארכת תוחלת החיים ב-8.3 שנים למטופלים עם SymdekoTM.⁽⁹⁾ בנוסף, סימדרקו נמצא יעיל עבור חולי CF הומוזיגוטיים למוטציה F508del.⁽¹⁰⁾ במרכז שניידר השתתפו שתי חולות במחקר: החולה הראשונה התחילה עם 65% FEV_1 לפני תחילת המחקר והיום FEV_1 יציב על 77%. היא נמצאת בשלב המחקר הפתוח, מרגישה הרבה יותר יציבה מאשר לפני תחילת הניסוי ולא נזקקה לאנטיביוטיקה תוך ורידית בשנים האחרונות.

הטרזואיגוטי אשר אלל אחד נשא את המוטציה F508del ובאלל השני היתה מוטציה עם פעילות חלקית/ שאריתית של חלבון ה-CFTR. תוצאות המחקר פורסמו ב-New England Journal of Medicine.⁽⁷⁾

ממצאי המחקר מראים שיפור משמעותי ואבסולוטי במדרד ה- FEV_1 בזרוע שטופלה ב-SymdekoTM בהשוואה לפלצבו: עלייה של 6.8%. השיפור נשמר לאורך כל תקופת המחקר והיה עקבי בכל תת הקבוצות שהוגדרו מראש (גיל, מין, מיקום גיאוגרפי, תפקוד ריאתי ב-baseline).

במחקר זה נצפה שיפור משמעותי בשאלון איכות החיים במדרד הנשימתי (CFQ-R) 11.1 נקודות בזרוע של SymdekoTM בהשוואה לפלצבו (הבדל משמעותי $p < 0.001$). כמו כן, הטיפול עם SymdekoTM הוריד את שיעור

לתפקוד מינימלי. כתוצאה מכך, חולים אלה חווים אירועים של אקסטרבציות (התלקחויות) ריאתיות, המובילות לצורך במתן אנטיביוטיקה תוך ורידי ואשפוזים, תמותה מוקדמת או צורך בהשתלת ריאות.

SymdekoTM: רכואה מותאמת אישית לחולי CF

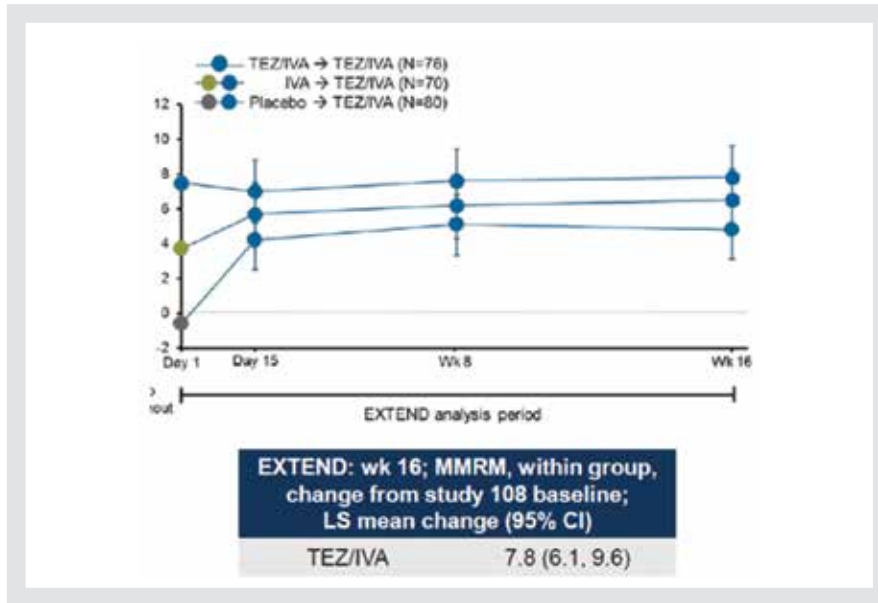
הטיפולים שהיו קיימים עד היום עבור חולים אלה הם טיפולים תומכים בלבד, המסייעים אך ורק בהתמודדות עם הסימפטומים ואינם עוצרים את הידרדרות המחלה או מרפאים אותה. נסיונות לתקן ישירות את הפגם הגנטי באמצעות gene therapy ב-CF לא צלחו עד כה. אולם, בעשור האחרון פותחו תרופות אשר מתקנות את תפקוד החלבון הלקוי על פי קבוצת המוטציות. גישה חדשנית זו הובילה לפיתוח תרופות פורצות דרך, בגישה המהווה דוגמה מצוינת לרפואה מותאמת אישית (personalized medicine).

SymdekoTM היא תרופה פורצת דרך המיועדת לחולי סיסטיק פיברוזיס, מגיל 12 שנים ומעלה, עם לפחות מוטציה שאריתית אחת הגורמת לפעילות חלקית בגן ה-CFTR. כמו כן, התרופה מיועדת לחולים הומוזיגוטיים למוטציה F508del.⁽⁴⁾

SymdekoTM מצטרפת לקלידרקו (KalydecoTM) ואורקמבי (OrkambiTM), שתי תרופות המשפרות את תפקוד החלבון CFTR בחולי CF בעלי קבוצת מוטציות אחרות, אשר נכללו בסל הבריאות בשנים האחרונות המביאות לשיפור ניכר, אשר הוגדר אף כ"מהפך", במצב החולים אשר נוטלים אותן.

SymdekoTM היא התרופה הראשונה אשר מיועדת לטפל בפגם הבסיסי בחלבון CFTR בחולים עם שארית תפקוד גן CFTR. התרופה כוללת 2 מולקולות⁽⁵⁾: Tezacaftor corrector – אשר מייצבת את החלבון בתוך תא האפיתל ומאפשרת לו להגיע למברנה האפיקאלית, ו-Ivacaftor (potentiator) – המעצים את פעולת ה-CFTR כשער למעבר כלור. שימוש בקומבינציה זו היא גישה חדשה ופורצת דרך לשיפור היעילות של החלבון הפגום בחולי CF. SymdekoTM אושרה על ידי ה-FDA ב-2018.⁽⁶⁾ היעילות והבטיחות של SymdekoTM נבדקה במחקר פאזה 3 (EXPAND). המחקר הינו כפול סמיות, רנדומאלי, רב מרכזי ורב לאומי בחולי CF. מחקר ה-EXPAND, בו השתתפו 248 חולים, בדק אוכלוסיית חולים בגילאי 12 שנים ומעלה

תרשים 2.



החולה השנייה, עם מצב נשימתי קשה לאיוון בשנים האחרונות, סבלה מאירועים חוזרים של קוצר נשימה במאמץ קל. לפני תחילת המחקר 47% ביום ה־ screening וכיום רנדומיזציה 55%. מאז השלב הפתוח, יציבה על תפקודי ריאות בין 65% ל-71% עם מעט התלקחויות נשימתיות וללא תופעות קוצר הנשימה. היא היתה זקוקה לקורס אחד של אנטיביוטיקה תוך ורידי של 21 יום בשנה לפני הניסוי, עוד קורס ממש בתחילת הניסוי במאי 2016 ומאז ללא אנטיביוטיקה תוך ורידי במשך שנה וחצי עד לקבלת קורס נוסף. מאז מרגישה טוב ויציבה רוב הזמן. ללא ספק בחולים הללו, ל־Symdeko™ היה תפקיד משמעותי ביותר בשיפור המצב הנשימתי ושמירה על מצב יציב רוב הזמן.

סיכום

הטיפול עם Symdeko™ (Tezacaftor+Ivacaftor) משפר משמעותית בחולים עם הגנוטיפ F508del/ Residual function את מדרי מחלה שהוכחו כמשפיעים על ההישרדות: שיפור משמעותי בתפקודי הריאות (עלייה ב־FEV1), הפחתת אקססרבציות ריאתיות, לרבות כאלו המצריכות אשפוז או הזרקת אנטיביוטיקה לווריד, עלייה במשקל וב־BMI. ה־Symdeko™ צפוי להאריך את חי המטופלים ב־8.3 שנים. התרופה מאושרת על ידי ה־FDA לחולים מגיל 12 שנים ומעלה עם מוטציה שאריתית אחת לפחות או לחולים הומוזיגוטיים למוטציה F508del.

ספרות

1. Elborn JS. Cystic Fibrosis. Elborn JS. Lancet. 2016 Nov 19;388(10059):2519-2531
2. de Boer K et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Thorax 2011;66:680-685
3. Egan ME. Genetics of Cystic Fibrosis. Clin Chest Med 2016;37(1):9-16
4. Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee Meeting. FDA Briefing Document. Symdeko™. February 12, 2018
5. Symdeko™ (Tezacaftor/Ivacaftor) FDA Label Information. at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210491lbl.pdf
6. Durmowicz AG. The U.S. Food and Drug Administration's Experience with Ivacaftor in Cystic Fibrosis: Establishing Efficacy Using In Vitro Data in Lieu of a Clinical Trial. Ann Am Thorac Soc 2018;15:1-2
7. Rowe SM et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med 2017; 377:2024-2035
8. Flume P et al. Journal of Cystic Fibrosis. 2018; Vol. 17, S64-S65
9. Vertex data on file
10. Taylor-Cousar JL et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med 2017;377(21):2013-2023