

# INOVATÍVNA TERAPIA MNOHOPOČETNÉHO MYELÓMU DOSPELÝCH PACIENTOV

## PERSONALIZOVANÁ TERAPIA IDEKABTAGÉN-VIKLEUCELOM

Nové liečebné možnosti síce v poslednom desaťročí podstatne zlepšili celkové prežívanie pacientov s mnohopočetným myelómom (MM), avšak toto ochorenie zostáva do značnej miery nevyliečiteľné. To naznačuje potrebu nových liečebných prístupov. Terapia s geneticky upravenými T-lymfocytmi s chimérickým antigénovým receptorom funguje odlišným mechanizmom ako doteraz používané terapie pri MM a zahŕňa modifikáciu T-buniek pacienta tak, aby sa zacieleni na špecifické antigény bunkového povrchu.

■ Medzi liečivá s takýmto mechanizmom účinku patrí práve idekabetagén-vikleucel. Ide o individualizovanú liečbu, ktorá je šitá na mieru konkrétnemu pacientovi.

### Čo je to mnohopočetný myelóm?

Mnohopočetný myelóm (MM) je zriedkavé nádorové ochorenie krvi, ktoré sa prejavuje abnormálnou proliferáciou

plazmatických buniek (typ bielych krviniek), tvorených v kostnej dreni. Je to druhé najčastejšie sa vyskytujúce zhubné hematologické ochorenie. Jeho incidencia na Slovensku je 2,65 prípadov na 100 000 obyvateľov a ročne pribudne približne 130 pacientov. Je to ochorenie starších ľudí, vyskytujúce sa predovšetkým vo vekovej kategórii 60-70 rokov a o niečo častejšie postihuje mužov.

Presná príčina vzniku ochorenia však objasnená nie je.

### Aké sú symptómy mnohopočetného myelómu?

Následkom nadmernej produkcie plazmatických buniek je úbytok ich fyziologickej funkcie, blokovanie zdravej krvotvorby a taktiež ich ukladanie do iných orgánov, čo vedie k vzniku nádorov. Zvý-

šenou aktivitou plazmatických buniek dochádza k produkcii monoklonálneho imunoglobulínu zapríčiňujúceho klinickú manifestáciu ochorenia. Príznaky mnohopočetného myelómu sú vyjadrené skratkou CRAB, ktorá zahŕňa hyperkalciémiu, renálnu dysfunkciu, anémiu a bolesti kostí.

### Ako sa lieči mnohopočetný myelóm?

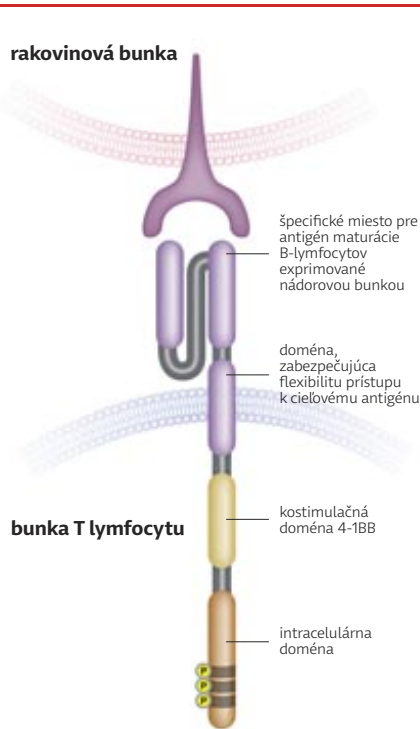
V liečbe mnohopočetného myelómu je doposiaľ známych niekoľko terapeutických možností zameraných na rýchlu kontrolu nádoru, zmiernenie symptómov ochorenia a následnú stabilizáciu stavu pacienta s cieľom predísť recidíve nádoru. Avšak, aj napriek významnému pokroku v predĺžení prežívania MM zostáva v súčasnosti nevyliciteľným ochorením a väčšina pacientov relabuje. Cieľom liečby v relapse je odstránenie symptómov a prevencia orgánového postihnutia. Druhá a ďalšie remisie sa skrátujú, pretože sa v každom relapse selektujú agresívnejšie klony vedúce k refraktérnosti ochorenia. Vedci za posledné roky rapídne pokročili vo výskume liečby tohto nevyliciteľného ochorenia a rozšírili možnosti terapie onkologických pacientov o novú, inovatívnu génovú terapiu, ktorej predstaviteľom je aj idekabtagén-vikleucel.

### Čo je to idekabtagén-vikleucel?

Idekabtagén-vikleucel patrí medzi inovatívne liečebné metódy pacientovými geneticky upravenými T-lymfocytmi s chimérickým antigénovým receptorom (CAR). Využíva špecifickú imunitnú reakciu na zničenie nádorových buniek. Toto liečivo je určené na liečbu recidivujúceho a refraktérneho mnohopočetného myelómu u dospelých pacientov, ktorí podstúpili predchádzajúcu liečbu pomocou 3 štandardov (imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a protilátky proti CD28) a zároveň u nich došlo k progresii ochorenia. Zastáva funkciu geneticky modifikovanej autológnej imunoterapie, ktorá pozostáva z ľudských T-lymfocytov kódujúcich chimérický antigénový receptor – CAR, zameraný na BCMA (antigén maturácie B-lymfocytov) exprimované nádorovou bunkou.

### Čo sú to CAR T-lymfocyty a ako pôsobia?

CAR T-lymfocyty predstavujú komplex zložený z 2 častí – chimérický antigénový receptor a pacientove T-lymfocyty, ktoré sú navzájom do seba zabudované prostredníctvom lentivírusových vektorov (vírusové dopravníky, ktoré zabezpečujú vnesenie cudzorodých génov do vnútra bunky pre expresiu CAR na povrchu T-



Obrázok 1. Stavba CAR T-lymfocytu

lymfocytov). Samotný chimérický antigénový receptor pozostáva z niekoľkých domén, ktoré umožňujú CAR T-lymfocytom podieľať sa na protinádorovej aktivite. Prostredníctvom extracelulárnej domény CAR sú geneticky modifikované lymfocyty schopné viazať sa na špecifické miesto (FMC63) pre BCMA a následne aktivitou ďalších domén spustiť cytotoxickú odpoveď s cieľom usmrtenia nádorovej bunky. Miera expresie BCMA nádorovou bunkovou je v porovnaní s ostatnými ľudskými tkanivami omnoho vyššia, na základe čoho je BCMA ideálnym cieľom pre CAR T-lymfocyty. Stabilitu pre expresiu CAR T-buniek a zároveň flexibilitu prístupu k cieľovému antigénu zabezpečuje doména CD8 $\alpha$ , ktorú si môžeme predstaviť ako pánt alebo záves. Kostimulačné domény 4-1BB zvyšujú aktiváciu, expanziu a perzistenciu CAR T-buniek, čo je dôležité pre kontrolu nádoru z dlhodobého hľadiska. Úloha spúšťača cytotoxikkej odpovede pripadá na intracelulárnu doménu – CD3 $\zeta$  (obrázok 1).

### Výnimočnosť terapie CAR T-lymfocytmi

CAR T-lymfocyty reprezentujú prvú schválenú génovú terapiu v onkológii. Výnimočnosť týchto buniek spočíva v ich schopnosti využívať väzbové vlastnosti monoklonálnych protilátok a zároveň si zachovávajú cytotoxickú aktivitu a schopnosť proliferácie geneticky neupravených T-lymfocytov. Ďalšou po-

zitívnou vlastnosťou CAR T-buniek je, že identifikácia BCMA nie je ovplyvnená HLA – systémom, a teda dochádza k obchádzaniu mechanizmov nádorovej rezistencie, vďaka čomu je zacielenie nádorovej bunky a jej následné zničenie efektívnejšie. K zefektívneniu terapie prispievajú aj neupravené T-lymfocyty, ktoré sa do protinádorovej terapie zapájajú po uvoľnení nádorových antigénov. CAR T-lymfocyty sa tiež vyznačujú niekoľkoročnou perzistenciou v organizme, čím sa zaisťuje dlhodobá kontrola nad nádorom.

### Príprava idekabtagén-vikleucelu

Idekabtagén-vikleucel sa vyrába z vlastných pacientových T-lymfocytov. Ide o logistický a náročný postup, ktorý zahŕňa odobratie krvi pacienta, izoláciu T-lymfocytov a ich následné zaslanie do špecializovaného výrobného zariadenia, v ktorom sú geneticky modifikované. Výsledkom genetickej modifikácie T-lymfocytov je schopnosť vytvárania proteínu na svojom povrchu. Prostredníctvom neho vedú špecificky rozpoznávať nádorovú bunku a následne ju usmrtiť. Takto modifikované T-lymfocyty sa rozmnožia a v dostatočnom množstve sú intravenózne podávané tomu istému pacientovi. Celá výroba idekabtagén-vikleucelu zvyčajne trvá 4 – 5 týždňov (obrázok 2).

### Podávanie idekabtagén-vikleucelu

Liek s obsahom idekabtagén-vikleucelu sa podáva jednorazovo, intravenózne v kvalifikovanom liečebnom centre, pričom každý pacient dostáva dávku v infúznom vaku špecificky pripraveného pre neho. Tesne pred podaním infúzie je dôležitá premedikácia pacientov paracetamolom a antihistaminikom (napr. difenhydramínom) na zníženie rizika vzniku prípadných reakcií na infúziu.

Podávanie idekabtagén-vikleucelu však nie je vhodné pre každého pacienta. Obmedzenie podania sa vzťahuje na pacientov, ktorí nie sú schopní podstúpiť lymfodeplečnú chemoterapiu. Chemoterapia má imunosupresívny efekt na organizmus a jej význam spočíva v príprave vhodného prostredia pre prienik a prežitie CAR T-lymfocytov, a preto tento krok prípravy pacienta na liečbu idekabtagén-vikleucelom nie je možné vynechať. Tak isto by mal pacient obmedziť užívanie kortikosteroidov počas paralelného podávania idekabtagén-vikleucelu, pretože by mohlo dôjsť k ovplyvneniu aktivity tohto lieku. Kortikosteroidy sa môžu užiť len v prípade výskytu nežiaduceho účinku v podobe syndrómu uvoľnenia cytokínov.

## Syndróm uvoľnenia cytokínov – cytokínová búrka

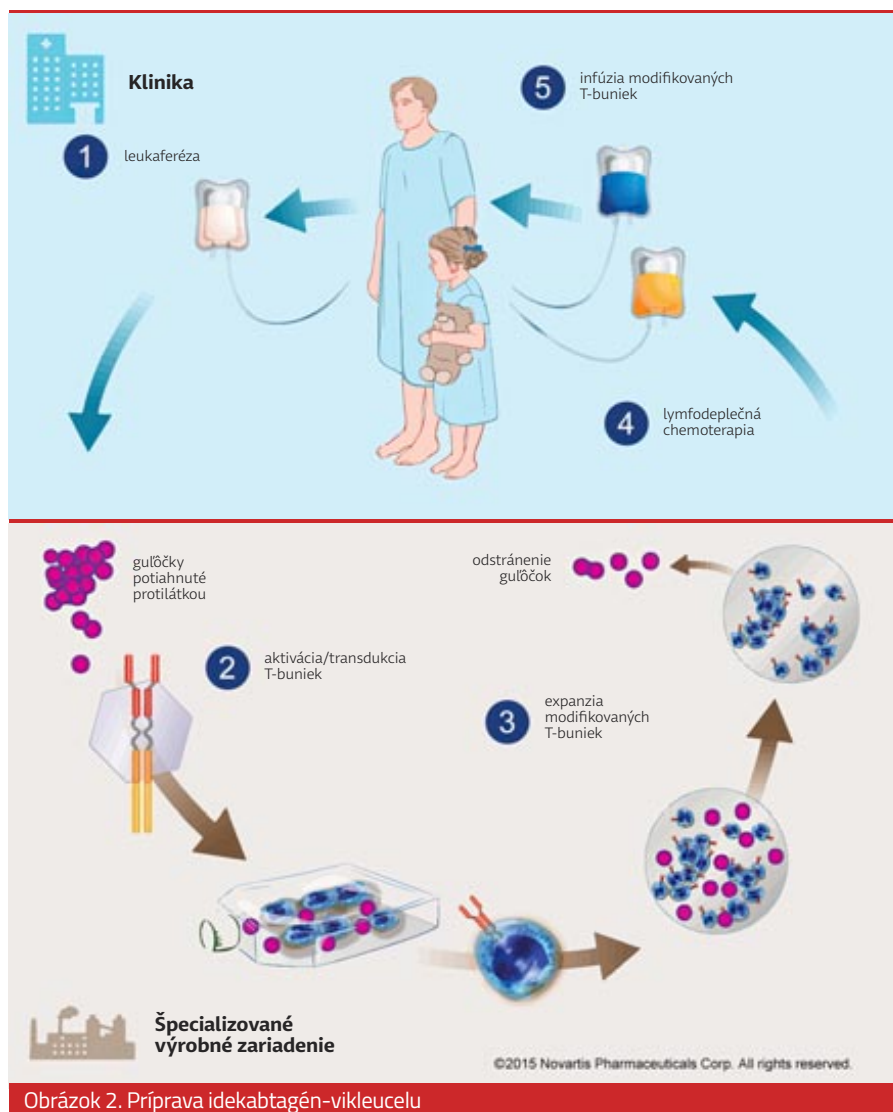
Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) je najčastejší vedľajší účinok liečby idekabtagén-vikleucelom a prejavuje sa až u 81 % pacientov. Ide o zápalovú odpoveď spôsobenú nadprodukciou prozápalových cytokínov. Prejavuje sa rôznymi symptómami, a to najčastejšie horúčkou, hypotenziou, tachykardiou, hypoxiou, bolesťou hlavy, zvýšenou hladinou C-reaktívneho proteínu. Existujú však aj závažnejšie stupne CRS, ktoré sa prejavujú fibriláciou predsieň, syndrómom kapilárneho úniku, hemofagocytovou lymfohistiocytózou (HLH) alebo syndrómom aktivácie makrofágov (MAS) a môže byť nasledovaný neurotoxicitou. V terapii tohto najčastejšie sa vyskytujúceho nežiaduceho sprievodného javu sa uplatňuje tolicizumab, prípadne kortikosteroidy.

## Nežiaduce účinky a riziká spojené s používaním idekabtagén-vikleucelu

Údaje o bezpečnosti a nežiaducich účinkoch boli popísané v 2 prebiehajúcich klinických štúdiách KarMMa a CRB-401. Oboch štúdií sa zúčastnilo spolu 216 pacientov s recidivovaným a refraktérnym mnohopočetným myelómom, z ktorých 184 dostalo dávku v rozmedzí  $150 - 450 \times 10^6$  CAR-pozitívnych T-buniek vo forme idekabtagén-vikleucelu.

### Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrili:

- syndróm uvoľnenia cytokínov: až 81 %, z toho 0,5 % fatálny 5. stupeň CRS
- anémia (70,7 %), trombocytopenia (66,8 %)
- hypogamaglobulinémia (19,6 %), príznaky alergickej reakcie (opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla)
- hypokaliémia (34,2 %), hypofosfatémia (32,6 %), hypokalcémia (26,6 %), znížená chuť do jedla (19,6 %)
- dyspnoe (2,2 %), kašeľ (27,2 %), hypoxia (1,6 %)
- vracanie, hnačka (36,4 %), nauzea
- akútne zlyhanie obličiek



Obrázok 2. Príprava idekabtagén-vikleucelu

Závažné vedľajšie účinky sa prejavili u približne 70 % pacientov, z čoho najviac sa vyskytoval syndróm uvoľnenia cytokínov (17,4 %), pneumónia (7,1 %), febrilná neutropénia (6 %) a pyrexia (6 %).

Na základe mechanizmu účinku liečiva sa predpokladá, že transdukované bunky môžu prechádzať placentou, a teda môžu byť toxické pre plod. Preto sa idekabtagén-vikleucel neodporúča používať počas gravidity u žien. Pacienti by nemali obsluhovať motorové vozidlo minimálne

8 týždňov po podaní infúzie, nakoľko idekabtagén-vikleucel zhoršuje kognitívne schopnosti a u pacientov sa taktiež môžu prejavovať neurologické nežiaduce účinky. Po podaní infúzie je dôležité pacientov monitorovať aspoň 10 dní, keďže nežiaduce účinky majú zväčša rýchly nástup. Pacientom sa taktiež odporúča zdržiavať sa v blízkosti nemocnice minimálne po dobu 4 týždňov po prepustení. Tieto opatrenia sú spojené práve s vysokou pravdepodobnosťou výskytu syndróm uvoľnenia cytokínov u pacientov,

#### Zdroje:

- Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HS, Schläpfer HA, Schlaak M, Kochanek M, Böll B, von Bergwelt-Baildon M. Cytokine release syndrome. *Journal for Immunotherapy of Cancer* (2018) 6:56. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>
- Abramson HN. Immunotherapy of Multiple Myeloma: Promise and Challenges. *Immunotargets Ther.* 2021 Sep 9;10:343-371. doi: 10.2147/ITT.S306103. eCollection 2021.
- Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs.* 2017 Aug;33(3):225-236. doi: 10.1016/j.soncn.2017.05.012. [https://www.uci.org/immunotherapy-drugs/idecabtagene\\_vicleucel](https://www.uci.org/immunotherapy-drugs/idecabtagene_vicleucel)
- <https://www.abecma.com/understanding-abecma/>
- <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/abecma-idecabtagene-vicleucel-multiple-myeloma/>
- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_sk.pdf)
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02215967?term=idecabtagene+vicleucel&recrs=e&draw=2&rank=2&view=results>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03361748?term=idecabtagene+vicleucel&draw=2&rank=2>

#### Zdroj ilustrácií:

- <https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501%2819%2930143-3>

ktorí podstúpili liečbu idekabtagén-vikleucelom.

### Klinické výsledky, ktoré potvrdili bezpečnosť a účinnosť idekabtagén-vikleucelu

Účinnosť a bezpečnosť idekabtagén-vikleucelu u pacientov s recidivujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí neodpovedali aspoň na 3 predchádzajúce liečby, hodnotila prebiehajúca klinická štúdia KarMMa. Štúdie sa zúčastnilo 149 pacientov, z toho 128 dostalo infúziu idekabtagén-vikleucelu po podstúpení lymfodeplečnej terapie.

Cieľovými dávkami v tejto klinickej štúdii bolo  $150, 300$  a  $450 \times 10^6$  CAR-pozitívnych T-buniek v podanej dávke idekabtagén-vikleucelu. Primárnym cieľom tejto štúdie bolo vyhodnotiť účinnosť idekabtagén-vikleucelu na základe celkovej miery odpovede (ORR), miery kompletnej odpovede (CR) a dĺžky trvania odpovede (DOR). Vedľajším cieľom bolo vyhodnotenie minimálneho reziduálneho ochorenia (MRD). Medián pozorovania liečených pacientov bol 19,9 mesiacov.

Štúdia KarMMa ukázala, že až u 32,8 % liečených pacientov nastala kompletná odpoveď, a teda zánik myelómu. Veľmi dobrú parciálnu odpoveď malo až 53,1 % pacientov liečených idekabtagén-vikleucelom. Medián dĺžky trvania odpovede na liečbu bol 10,6 mesiacov a minimálne reziduálne ochorenie bolo pozorované u 25 % pacientov. Celková miera odpovede, ktorá predstavovala 73,4 % u všetkých liečených pacientov potvrdila účinnosť idekabtagén-vikleucelu v boji proti mnohopočetnému myelómu.

### Záver

Nárast vedomostí o mnohopočetnom myelóme a jeho liečbe za posledných dvadsať rokov napreduje. Hlbšie pochopenie mechanizmov, ktoré sú základom tohto ochorenia, a identifikácia biomarkerov, ktoré sa dajú ovplyvniť liekmi, sa odrazilo do účinnejších liečebných postupov. Terapie geneticky upravenými T-lymfocytmi je dôležitým míľnikom pre liečbu mnohopočetného myelómu a posúva nás bližšie k poskytovaniu prvotriednej personalizovanej terapie pacientom, ktorí bojujú s týmto nevyliciteľným ochorením po vyčerpaní predchádzajú-

cich možností liečby. Zároveň napredovanie v oblasti bunkovej terapie predstavuje nádej nie len pre pacientov „v núdzi“ s mnohopočetným myelómom, ale môže slúžiť aj ako potenciálny základ pre liečbu mnohých ďalších ochorení. Cesta ku skutočnému vyliečeniu mnohopočetného myelómu však zostáva plná výziev, ktoré bude potrebné prekonať, aby sa tento sen stal v budúcnosti realitou.



### Spájame teóriu s praxou

Príspevok vznikol v rámci predmetu Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK v LS 2021/2022. Projekt je podporený grantom KEGA 089UK-4/2021.

Katarína Kadučáková, Matej Varga  
Študenti 4. ročníka na FaF UK v Bratislave  
PharmDr. Eva Kráľová, PhD.  
Katedra farmakológie a toxikológie  
FaF UK v Bratislave

INZERCA

# Nábytok do lekárne

[www.medipharm-sluzby.sk](http://www.medipharm-sluzby.sk)

**Pokrok nezastavíme. Moderná officína je súčasť života.**

**VYUŽITE NAŠE SLUŽBY**



**NÁVRH NÁBYTKU  
NA MIERU**



**ŠIROKÝ VÝBER MATERIÁLOV  
A ŠPECIÁLNEHO KOVANIA**



**SLUŽBY  
NÁŠHO ARCHITEKTA**



Podnikateľská 5, Košice  
e-mail: [obchod@medipharmke.sk](mailto:obchod@medipharmke.sk)  
Mobil : +421 908 335 992

**POMÁHAME VÁM UŽ VIAC AKO 20 ROKOV**