

# NOVÁ PRELOMOVÁ GÉNOVÁ TERAPIA NA LIEČBU DOSPELÝCH PACIENTOV S MNOHOPOČETNÝM MYELÓMOM

25. mája 2022 udelila Európska lieková agentúra podmienené povolenie na uvedenie na trh v Európskej únii pre Carvykti (ciltakabtagén autoleucel). Ide o inovatívnu génovú liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili najmenej tri predchádzajúce liečby. Carvykti je určený pacientom, u ktorých sa rakovina znovu objavila alebo sa od poslednej terapie zhoršila.

## Čo je mnohopočetný myelóm?

■ Mnohopočetný myelóm je zriedkavý rakovinový nádor plazmatických buniek typu bielych krviniek, ktoré sa nachádzajú v kostnej dreni a sú zodpovedné za produkciu protilátok. Postihnuté plazmatické bunky podliehajú nekontrolovanej proliferácii, ktorej výsledkom je vznik abnormálnych, nezrelých, plazmatických buniek. Akumulácia abnormálnych plazmatických buniek v kostnej dreni môže oslabiť kosti, čo vedie k zlomeninám a bolesti. Okrem toho môžu tieto bunky uvoľňovať nadmerné množstvo proteínu imunoglobulínu, ktorý môže preťažiť obličky a spôsobiť ich poškodenie. Navyše, preplnenie kostnej drene rakovinovými bunkami môže narušiť produkciu normálnych krviniek, čo vedie k anémii, únave a zvýšenej náchylnosti na infekcie. Nie je jasné, čo sa podieľa na vzniku mnohopočetného myelómu. Diagnóza zvyčajne zahŕňa krvné testy, biopsiu kostnej drene, zobrazovacie štúdie a ďalšie špecializované testy. Podľa odhadov z roku 2020 sa predpokladá, že celosvetovo trpí približne 176 404 ľudí mnohopočetným myelómom.

Obrovským problémom pri liečbe pacientov s mnohopočetným myelómom je vysoká miera relapsu po určitom období remisie. Terapeutické možnosti pre pacientov, ktorí už dostali tri hlavné skupiny liečiv (imunomodulačné látky, inhibítory proteazómu a monoklonálne protilátky), boli doposiaľ obmedzené. Práve nový liek Carvykti môže pomôcť pacientom, ktorým sa ochorenie vrátilo, ako aj tým, ktorí na ostatné lieky nereagujú.

## Čo je Carvykti, ako liek funguje?

Ciltakabtagén autoleucel, účinná látka Carvykti, je modifikovaný genetický

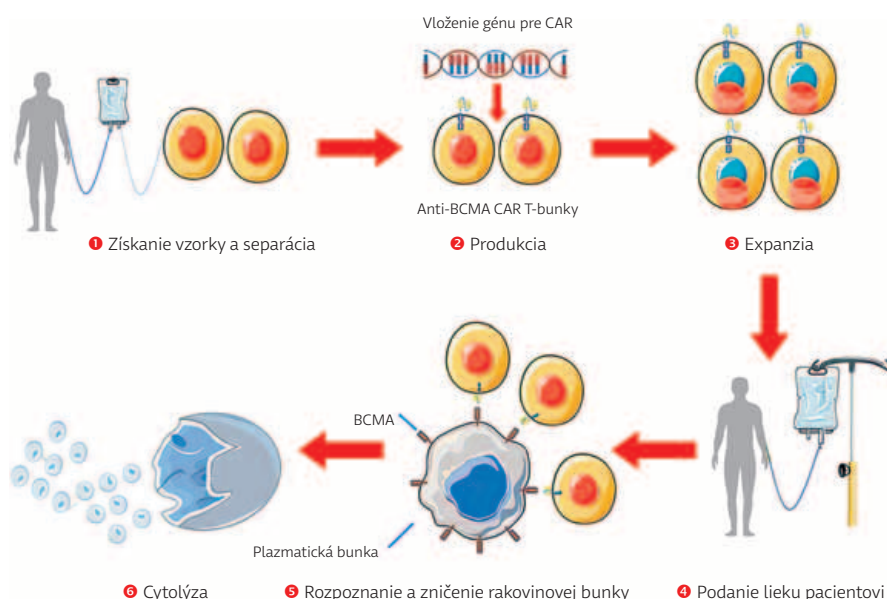
produkt na báze autológnych buniek obsahujúcich T-bunky pacienta, ktoré boli v laboratóriu modifikované tak, aby vytvárali chimérický antigénový receptor (CAR). CAR je proteín, ktorý má schopnosť naviazať sa na antigén dozrievania B-buniek (BCMA). BCMA je primárne exprimovaný na povrchu línií B-buniek malígneho mnohopočetného myelómu. Sekundárne je exprimovaný na plazmatických bunkách a B-bunkách v neskoršom štádiu ochorenia. CAR nachádzajúci sa na povrchu T-buniek obsahuje dve jednodoménové protilátky s vysokou afinitou k ľudskému BCMA. Okrem toho je vybavený kostimulačnou doménou 4-1BB, ktorá podporuje aktiváciu a expanziu T-buniek a signalizačnou cytoplazmatickou doménou CD3-zeta (CD3ζ). Po naviazaní sa na

bunky exprimujúce BCMA, stimuluje CAR aktiváciu a expanziu T-buniek, ktoré špecificky zacielia a zneškodnia rakovinové bunky.

## Ako sa liek vyrába?

V prvom kroku je potrebné získať vzorku krvi pacienta, tá sa následne nasáva do prístroja, v ktorom dôjde k oddeleniu časti bielych a červených krviniek, vrátane T-buniek. Celý tento proces sa nazýva leukaferéza, trvá približne 3 až 6 hodín, pričom proces môže byť potrebné zopakovať. Získané T-bunky sú následne vo výrobnom závode oddelené a modifikované na pacientove CAR T-bunky. Tento proces trvá 3 až 4 týždne, preto sa často pacientom predpisuje tzv. premostujúca terapia na zmiernenie príznakov mnohopočetného myelómu. Pred aplikáciou

Obrázok.č.1 Mechanizmus účinku CAR T-buniek



lieku musí pacient absolvovať krátky cyklus chemoterapie, ktorý zaistí odstránenie existujúcich bielych krviniek. Krátko pred podaním Carvykti sa ešte pacientovi podáva paracetamol a niektoré antihistaminikum, aby sa znížilo riziko infúzných reakcií. Liek Carvykti môžu pacientom podávať iba vyškolení lekári v špecializovaných nemocniciach. Carvykti je podávaný prostredníctvom jednorazovej intravenózneho infúzie, ktorá trvá približne 30 až 60 minút. Po podaní lieku Carvykti musí byť pacient pozorne sledovaný kvôli vedľajším účinkom, a to každý deň počas najbližších 14 dní. Pacientom sa však odporúča, aby boli po dobu 4 týždňov v dosahu sídla špecializovanej nemocnice, aby mohli byť v prípade výskytu závažných vedľajších účinkov okamžite hospitalizovaní.

### Aké sú preukázané prínosy liečby Carvykti?

Realizovaná hlavná štúdia preukázala, že jedna infúzia lieku bola účinná pri odstraňovaní rakovinových buniek u pacientov, ktorí podstúpili najmenej tri predchádzajúce terapie. Šlo o pacientov, ktorí už podstúpili podanie imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a protilátky proti CD38, a ktorí neodpovedali na predošlú terapiu. Pacientom v klinickom skúšaní bolo podaných 300 mg/m<sup>2</sup> cyklofosfamidu a 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabínu v 3 denných dávkach. Päť až sedem dní po začiatku kondičného režimu sa potom Carvykti podával ako jedna infúzia s celkovou cieľovou dávkou 0,75 × 10<sup>6</sup> CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie účinnosti bola celková miera odpovede – ORR (overall response rate). Tá bola definovaná ako podiel subjektov, ktoré dosiahli čiastkové alebo lepšie odozvy podľa nezávislého revízného výboru a na základe kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm. Vzhľadom na závažnosť ochorenia nebola z etických dôvodov v štúdiu placebo skupina. Dobrá odpoveď bola po roku a pol dosiahnutá u približne 84 % pacientov (95 zo 113). Z toho u 69 % pacientov (78 zo 113) došlo k úplnej odpovedi, čo znamená že došlo k plnému vymiznutiu symptómov ochorenia. Získa-

Tabuľka č. 1

Názov lieku	Carvykti
Liečivo	Ciltakabtagén autoleucel
ATC	LOXX
Dátum registrácie	25. 5. 2022
Dátum kategorizácie	Nie je
Ďalšie monitorovanie – čierny trojuholník	Áno
Typ registrácie	Podmienečná registrácia

né výsledky boli lepšie ako pozorovania dosiahnuté v iných štúdiách zaoberajúcich sa liečbou mnohopočetného myelómu. Samotný bezpečnostný profil lieku sa vzhľadom na jeho terapeutický efekt, pozorované prínosy a skutočnosť, že aj naďalej podlieha ďalšiemu monitoringu, javí ako prijateľný.

### Nežiaduce účinky

Medzi častý závažný vedľajší účinok a súčasne najväčšie riziko patrí syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS), ktorý môže vyústiť až do cytokínovej búrky. CRS je komplexná systémová imunitná odpoveď na aktiváciu a proliferáciu buniek

ciest. Väčšina nežiaducich účinkov má tendenciu vymiznúť do 1 mesiaca. Kvôli malej vzorke pacientov je však aj napriek tomu nesmierne dôležité pravidelné sledovanie a hlásenie akýchkoľvek nežiaducich vedľajších účinkov, najmä zvýšenej teploty (nad 38 oC).

### Čo čaká Carvykti ďalej?

Európska lieková agentúra rozhodla, že prínosy lieku Carvykti sú väčšie ako jeho riziká spojené s užívaním. Liek bol povolený na používanie v EÚ s tzv. podmienkou. Aktuálne sa vyhodnocujú údaje z prebiehajúcej štúdie porovnávajúcej Carvykti so štandardnou chemoimuno-

*„Samotný bezpečnostný profil lieku sa vzhľadom na jeho terapeutický efekt, pozorované prínosy a skutočnosť, že aj naďalej podlieha ďalšiemu monitoringu, javí ako prijateľný.“*

CAR-T. Aktivovaný imunitný systém uvoľňuje nadmerné množstvo cytokínov, ktoré slúžia ako signálne bunky imunitnej reakcie. CRS má symptómy podobné chrípke, spôsobuje vysoké horúčky a encefalopatiu. Následky môžu byť život ohrozujúce a v niektorých prípadoch dokonca smrteľné. Ďalším závažným vedľajším účinkom je syndróm neurotoxicity spojený s imunitnými efektorovými bunkami. Ide o skupinu vedľajších účinkov, ktoré ovplyvňujú nervový systém a jeho funkcie a spôsobujú zmätenosť, zmenu mentálneho stavu, záchvaty, poruchy vedomia a iné neurologické problémy. Medzi ďalšie časté nežiaduce účinky lieku Carvykti patrí aj neutropénia, anémia, leukopénia, lymfopénia, hypotenzia, tachykardia či infekcia horných dýchacích

terapiou u pacientov, ktorých mnohopočetný myelóm sa vrátil a nereagovali na predchádzajúcu liečbu. Liek podlieha neustálemu monitorovaniu, pričom musia byť vykonané štúdie na zhromaždenie ďalších informácií o dlhodobej bezpečnosti lieku Carvykti.

*Príspevok vznikol v rámci predmetu Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK v LS 2022/2023.*

*Projekt je podporený grantom KEGA 089UK-4/2021.*

*Nikolas Zúbek, študent 3. roč. na FaF UK v Bratislave PharmDr. Eva Malíková, PhD.*

#### Zoznam literatúry:

- CARVYKTI® (ciltacabtagene autoleucel) HCP [WWW Document], 2021. CARVYKTI® (ciltacabtagene autoleucel). URL <https://www.carvyktihcp.com/about-carvykti> (accessed 4.10.23).
- EMA, 2022a. Carvykti [WWW Document]. European Medicines Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti> (accessed 4.10.23).
- EMA, 2022b. New gene therapy to treat adult patients with multiple myeloma [WWW Document]. European Medicines Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-adult-patients-multiple-myeloma> (accessed 4.10.23).
- Multiple Myeloma - Statistics [WWW Document], 2012. Cancer.Net. URL <https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-myeloma/statistics> (accessed 4.10.23).
- Chekol Abebe E, Yibeltal Shiferaw M, Tadele Admasu F, Asmamaw Dejenie T. Ciltacabtagene autoleucel: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma. *Front Immunol.* 2022 Sep 2;13:991092. doi: 10.3389/fimmu.2022.991092. PMID: 36119032; PMCID: PMC9479060.
- Janssen Research & Development, LLC, 2022. A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, A Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [Clinical trial registration No. NCT03548207]. *clinicaltrials.gov*.
- Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma)—Patient Version - NCI [WWW Document], n.d. URL <https://www.cancer.gov/types/myeloma> (accessed 4.10.23).
- Obrázok č. 1. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ctm2.346>