

*Mirwetuksymab sorawtanzyny - nowy lek stosowany
u pacjentek z rakiem jajnika opornym na platynę
i wysoką ekspresją receptora kwasu foliowego alfa*

mgr farm. Sandra Kubatta-Hawryluk

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z Farmacji Klinicznej
Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. Witold Musiał

Spis treści

1. Wstęp	3
2. Nowy lek - mirwetuksymab sorawtanzyny	4
3. Właściwości farmakologiczne	6
3.1 Farmakodynamika, mechanizm działania	6
3.2 Farmakokinetyka	8
4. Wskazania	9
5. Dawkowanie	9
5.1 Dobór pacjentek	9
5.2 Wyliczenie dawki	9
5.3 Premedykacja	10
6. Działanie niepożądane	10
7. Podsumowanie	11
7. Bibliografia	12

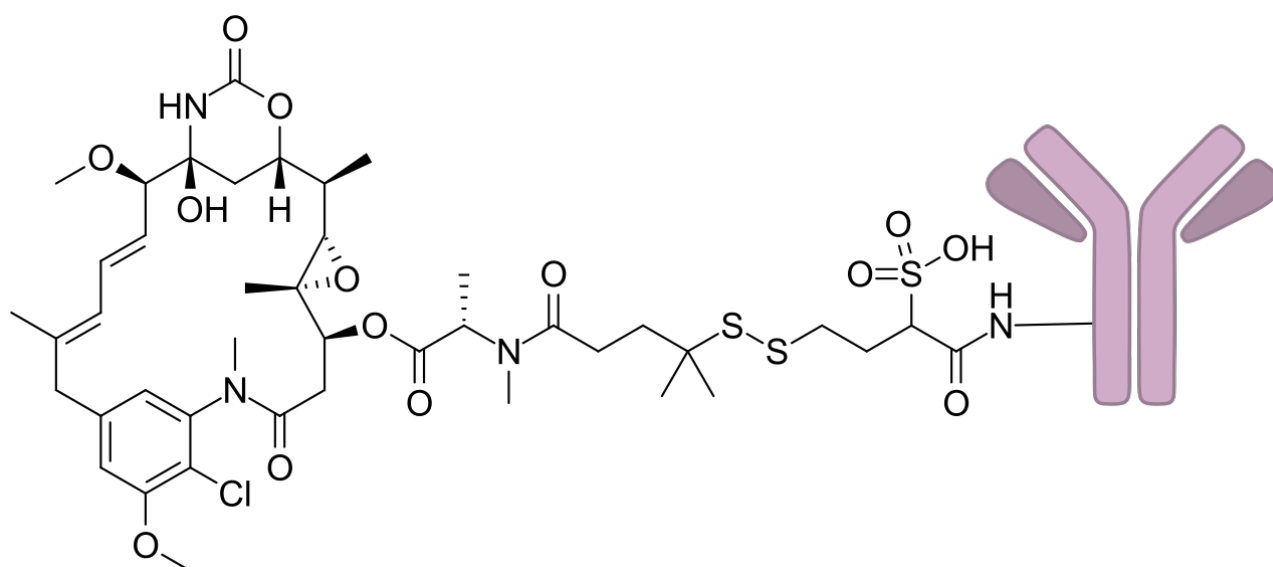
1. Wstęp

Rak jajnika zajmuje drugie miejsce pod względem śmiertelności wśród nowotworów ginekologicznych, ustępując jedynie rakowi piersi. Często przez długi czas nie daje żadnych objawów, co sprawia, że diagnozowany jest zazwyczaj dopiero w zaawansowanym stadium, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Standardowym leczeniem pierwszego rzutu zaawansowanego raka jajnika jest operacja, a następnie chemioterapia z wykorzystaniem platyny. Niestety, u większości pacjentów choroba nawraca, a u osób nią dotkniętych często rozwija się oporność na chemioterapię opartą na platynie. Późniejsze leczenie będzie zależało od czasu trwania odpowiedzi po terapii platyną. [1,2] Do tej pory dostępne są jedynie ograniczone i skuteczne opcje leczenia raka jajnika opornego na platynę (PROC - Platinum Resistant Ovarian Cancer).

Współczesne leczenie w PROC opiera się głównie na chemioterapii nieplatynowej, która może być stosowana jako pojedynczy lek lub w połączeniu z bevacizumabem. Zatwierdzone schematy leczenia cytotoksycznego w przypadku oporności na platynę cechują się niskim wskaźnikiem odpowiedzi oraz znaczną toksycznością. [3,4]

W przypadku kobiet, które dotknęła choroba PROC nową możliwością jest lek - mirvetuximab soravtansine (Elahere® 5 mg/ml koncentrat do wytwarzania roztworu infuzyjnego, Abbvie). Jest to nowa terapia, dostępna od grudnia 2024 roku.

tecznie prowadząc do ich śmierci. Ponadto ładunek wykorzystuje efekt widza do zabijania sąsiednich komórek [12].

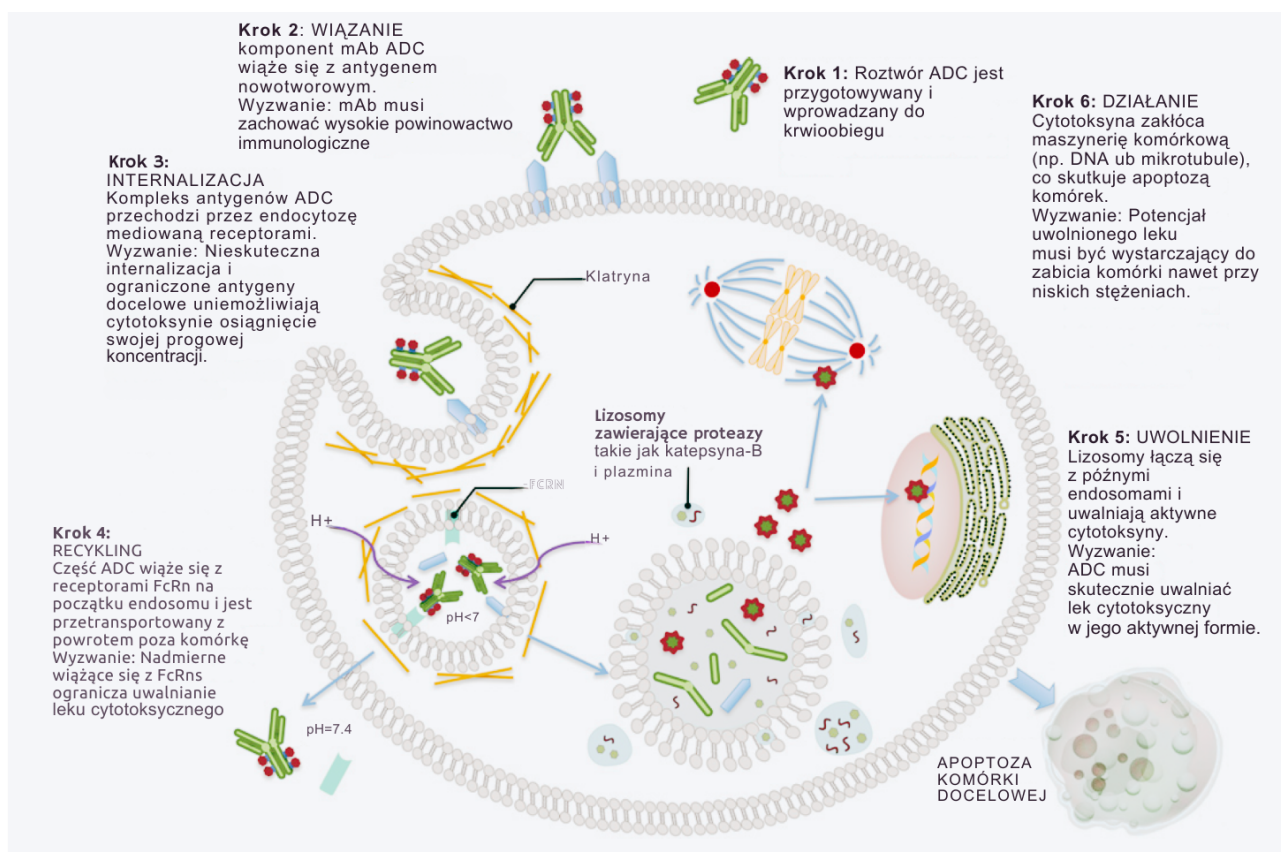


Ryc. 1 Struktura mirwetuksymabu sorawtanzyny - źródło internet: https://en.wikipedia.org/wiki/Mirvetuximab_soravtansine

3. Właściwości farmakologiczne

3.1 Farmakodynamika, mechanizm działania

Mirwetuksymab sorawtanzyna jest koniugatem przeciwciało-lek. Przeciwciało jest zmodyfikowaną IgG1 skierowaną przeciwko receptorowi folianowemu alfa (FR α). Funkcją przeciwciała jest wiązanie się z FR α na powierzchni komórek raka jajnika. DM4 jest inhibitorem mikrotubul przyłączonym do przeciwciała poprzez rozszczepialny łącznik. Po związaniu się z FR α , mirwetuksymab sorawtanzyna ulega internalizacji, po czym następuje wewnątrzkomórkowe uwolnienie DM4 poprzez rozszczepienie proteolityczne. DM4 zakłóca sieć mikrotubul w komórce, powodując zatrzymanie cyklu komórkowego i śmierć komórki na drodze apoptozy.



Ryc. 2 Schemat działania leków ADC - źródło internet: <https://www.benthamscience.com/article/102526>

1. Roztwór ADC jest przygotowywany i wprowadzany do krwioobiegu
 2. Wiązanie: Część ADC będąca przeciwciałem wiąże antygen na komórce nowotworowej.
 3. Wychwyt: ADC jest internalizowany do komórki i wchodzi na szlak endosom-lizosom.
 4. Degradacja przeciwciał: ADC jest rozkładany przez lizosom, oddzielając ładunek od obecnie zdegradowanego przeciwciała i łącznika.
 5. Uwalnianie ładunku: toksyczny ładunek jest uwalniany z lizosomu do cytoplazmy/jądra komórki nowotworowej.
 6. Rozerwanie DNA lub mikrotubul: po uwolnieniu ładunek dociera do celu międzykomórkowego (np. zakłóca DNA lub mikrotubule komórki nowotworowej).
- Następnie jest śmierć komórki, mechanizm działania ładunku powoduje śmierć komórek nowotworowych.

3.2 Farmakokinetyka

Właściwości farmakokinetyczne określono po podaniu pacjentom dawek mirwetuksymabu sorawtanzyny od 0,161 mg/kg do 8,71 mg/kg AIBW (tj. od 0,0268 do 1,45 raza większych od zalecanej dawki 6 mg/kg AIBW), o ile nie zaznaczono inaczej.

W tabeli 1 (źródło - charakterystyka produktu leczniczego *ELAHERE*) zawarto podsumowanie parametrów ekspozycji mirvetuximabu soravtansine, nieskoniugowanego DM4 i jego metabolitu S-metylo-DM4 po podaniu pacjentom po pierwszym okresie (3 tygodnie) terapii mirwetuksymabu sorawtanzyny w dawce 6 mg/kg. Maksymalne stężenia mirwetuksymabu sorawtanzyny obserwowano na końcowym etapie infuzji dożylniej, podczas gdy najwyższe stężenia nieskoniugowanego DM4 obserwowano następnego dnia po podaniu mirwetuksymabu sorawtanzyny, a szczytowe stężenia S-metylo-DM4 obserwowano około trzech dni po podaniu leku. Stężenia mirwetuksymabu sorawtanzyny w stanie stacjonarnym, DM4 i S-metylo-DM4 osiągnięto po 1 cyklu leczenia. Akumulacja mirwetuksymabu sorawtanzyny, DM4 i S-metylo-DM4 była nieznaczna po powtórnym podaniu leku.

Tab. 1 Parametry ekspozycji na mirwetuksymab sorawtanzyny, nieskoniugowany DM4 i S-metylo DM4 po pierwszym cyklu leczenia dawką 6 mg/kg mirwetuksymabu sorawtanzyny - źródło : <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/>

	Mirvetuximab soravtansine Mean (±SD)	Unconjugated DM4 Mean (±SD)	S-methyl-DM4 Mean (±SD)
C _{max}	137.3 (±62.3) µg/mL	4.11 (±2.29) ng/mL	6.98 (±6.79) ng/mL
AUC _{tau}	20.65 (±6.84) h*mg/mL	530 (±245) h*ng/mL	1848 (±1585) h*ng/mL

C_{max} = maximum concentration, AUC_{tau} = area under the concentration vs. time curve over the dosing interval (21 days).

4. Wskazania

Produkt leczniczy ELAHERE czyli mirwetuksymab sorawtanzyny w monoterapii jest wskazany w terapii dorosłych kobiet z nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folinowym alfa (FR α) o wysokiej złośliwości oraz opornością na terapię opartą na platynie.

5. Dawkowanie

Leczenie mirwetuksymabem sorawtanzyny musi rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

5.1 Dobór pacjentek

Kobiety kwalifikujące się do leczenia powinny mieć status nowotworu FR α zdefiniowany jako ponad 75% żywych komórek nowotworowych przy umiarkowanym (2+) i (lub) silnym (3+) wybarwieniu błony metodą immunohistochemiczną ocenianą za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro (ang. in vitro diagnostic, IVD) ze znakiem CE o odpowiednim przeznaczeniu. [13]

5.2 Wyliczenie dawki

Zalecana dawka mirwetuksymabu sorawtanzyny to 6 mg/kg skorygowanej należnej masy ciała (ang. adjusted ideal body weight, AIBW), podawana raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) w postaci infuzji dożylniej do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Dawkowanie na podstawie AIBW zmniejsza zmienność ekspozycji u pacjentek z niedowagą lub nadwagą.

Całkowitą dawkę produktu leczniczego ELAHERE oblicza się na podstawie AIBW każdej pacjentki, stosując następujący wzór:

$AIBW = \text{należna masa ciała (IBW [kg])} + 0,4 * (\text{rzeczywista masa ciała [kg]} - IBW)$

$IBW \text{ kobiety [kg]} = 0,9 * \text{wzrost [cm]} - 92$

5.3 Premedykacja

Przed każdą infuzją mirwetuksymabem sorawtanzyny należy podać w premedykacji leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe, przeciwwymiotne i kortykosteroidy, w celu zmniejszenia występowania i nasilenia objawów (reakcji) związanych z infuzją, nudnościami i wymiotami.

6. Działanie niepożądane

Jednoczesne stosowanie produktu mirwetuksymabu sorawtanzyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 może zwiększać ekspozycję na nieskoniugowany DM4, co może skutkować zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych mirwetuksymabu sorawtanzyny. Do silnych inhibitorów CYP3A4 należą: cerytynib, klarytromycyną, kobicystat, idelalizyb, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, pozakonazol, rytonawir, telitromycyna, worykonazol). W przypadku jednoczesnego stosowania mirwetuksymabu sorawtanzyny i inhibitorów CYP3A4 pacjentki należy ściśle monitorować pod kątem występowania działań niepożądanych. Fenytoina, karbamazepina czy rifampicyna należą do silnych induktorów CYP3A4 mogą zmniejszać ekspozycję na nieskoniugowany DM4.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą:

- Problemy związane z narządem wzroku - uszkodzenie rogówki, keratopatia, zmętnienie soczewki oka, nieostre widzenie, światłowstręt, suchość gałki ocznej oraz ból oczu.
- Problemy związane z układem oddechowym - trudności z oddychaniem, kaszel, niskie wysycenie krwi tlenem, niepokój.
- Problemy związane z układem nerwowym - objawy uszkodzenia nerwów takie jak uczucie mrowienia, pieczenia, ból, słabość mięśni, nieodpowiednie czucie dotyku w szczególności w kończynach górnych i dolnych.
- Reakcje związane z infuzją dożylną - obniżone ciśnienie krwi, gorączka, nudności, zawroty i ból głowy, wysypka, obrzęk twarzy, nudności, wymioty.

Dodatkowo do bardzo często występujących działań niepożądanych mirwetuksymabu sorawtanzyny (które występują częściej niż u 1 na 10 osób) należą: zakażenia układu moczowego, mała liczba płytek krwi, brak apetytu, wzdęcia i ból w jamie brzusznej, biegunka i zaparcia, artralgia (ból stawów).

7. Podsumowanie

Mirwetuksymab sorawtanzyny to innowacyjny lek, zatwierdzony przez FDA, który korzysta z technologii konjugatów przeciwciał i leków (ADC). Lek ten celuje w komórki nowotworowe, które wyrażają receptor kwasu foliowego alfa ($FR\alpha$), co umożliwia skuteczniejsze dostarczanie cytotoksycznego ładunku do nowotworów. Badania kliniczne wykazały obiecujące wyniki w zakresie efektywności i bezpieczeństwa stosowania leku, co stanowi przełom w terapii dla pacjentek z rakiem jajnika opornym na dotychczasowe leczenie.

Dzięki nowym możliwościom terapeutycznym, mirwetuksymab sorawtanzyny staje się nadzieją dla kobiet borykających się z tą ciężką chorobą, otwierając drzwi do nowych strategii leczenia, które mogą poprawić jakość życia i rokowania pacjentek.

7. Bibliografia

1. Lokadasan R, James FV, Narayanan G, et al: Targeted agents in epithelial ovarian cancer: Review on emerging therapies and future developments. *Ecancermedalscience* 10:626, 2016
2. Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, et al: NCCN Guidelines insights: Ovarian cancer, version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 20:972-980, 2022
3. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 19:3312-3322, 2001
4. Gore M, Oza A, Rustin G, et al: A randomised trial of oral versus intravenous topotecan in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 38: 57-63, 2002
5. Schwartz RS. Paul Ehrlich's magic bullets. *N Engl J Med* 2004; 350: 1079-80.
6. Ehrlich, P.B.e.-t.A.V.L., 1909; pp 165–202
7. Chari, R.V., Martell, B.A., Gross, J.L., Cook, S.B., Shah, S.A., Blattler, W.A., McKenzie, S.J. and Goldmacher, V.S. (1992) Immunoconjugates containing novel maytansinoids: promising anticancer drugs. *Cancer Res.* 52, 127–131
8. FDA grants accelerated approval to mirvetuximab soravtansine-gynx for FR α positive, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, 2022
9. Matulonis, U.A. et al. Efficacy and safety of Mirvetuximab Soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: Results from the soraya study, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2022
10. Ab O., et al., IMGN853, a Folate Receptor- α (FR α)-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Exhibits Potent Targeted Antitumor Activity against FR α -Expressing Tumors. *Mol Cancer Ther*, 2015. 14(7): p. 1605– 13.
11. 8. Ledermann J.A., Canevari S., and Thigpen T., Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments. *Ann Oncol*, 2015
12. Burton J.K., Bottino D., and Secomb T.W., A Systems Pharmacology Model for Drug Delivery to Solid Tumors by Antibody-Drug Conjugates: Implications for Bystander Effects. *Aaps j*, 2019
13. https://www.abbvie.pl/content/dam/abbvie-dotcom/pl/documents/Elahere_Ulotka_dla_pacjenta-_14Lis2024.pdf