

MIRVETUKSIMAB-SORAVTANZIN PRI RAKU JAJČNIKOV, ODPORNEM PROTI PLATINI IN POZITIVNEM NA FOLATNE RECEPTORJE α

Brigita Gregorič, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Mirvetuksimab-soravtanzin (MIRV) je prvi konjugat protitelo-zdravilo, ki tarčno deluje na folatne receptorje α . Zdravilo je bilo odobreno s strani ameriške agencije za zdravila FDA novembra 2022 pri raku jajčnikov, odpornem proti platini, na osnovi raziskav SORAYA (faza II) in raziskave MIRASOL (faza III). V raziskavi MIRASOL so pri bolnicah, ki so imele predhodno 1 do 3 linije sistemskega zdravljenja in visoko ekspresijo FR α na tumorskih celicah (≥ 75 % celic z $\geq 2+$ intenziteto barvanja) primerjali MIRV s standardno kemoterapijo (paklitaksel, pegilirani liposomalni doksorubicin ali topotekan). V raziskavo je bilo vključenih 453 bolnic, ki so bile randomizirane v skupino z MIRV (227 bolnic) ali v skupino s kemoterapijo (226 bolnic). Primarni cilj raziskave je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki je bilo značilno daljše v skupini z MIRV (mediana 5,62 meseca proti 3,98 mesecem; HR 0,65, $p < 0,0001$). Sekundarna cilja raziskave sta bila delež objektivnih odzivov in celotno preživetje. V skupini z MIRV je bil delež objektivnih odzivov 42 % in je bil značilno boljši v primerjavi s kemoterapijo (16 %), $p < 0,0001$. Mediano celotno preživetje je bilo značilno boljše v skupini z MIRV (16,46 mesecev proti 12,75 mesecem; HR 0,67, $p = 0,0046$). Med zdravljenjem z MIRV je bilo manj neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem stopnje ≥ 3 kot s kemoterapijo (41,7 % proti 54,1 %), in tudi manj vseh resnih neželenih učinkov (23,9 % proti 32,9 %) ter manj neželenih dogodkov, ki so vodili v prekinitev zdravljenja (9,2 % vs. 15,9 %).

Podrobno o mirvetuksimab-soravtanzinu

Mirvetuksimab-soravtanzin (MIRV) je konjugat protitelo-zdravilo, ki tarčno deluje na folatne receptorje α (FR α) na tumorju. Kovalentno je združen preko cepljivega disulfidnega vezalca s citostatikom DM4 (angl. ravtansine/soravtansine/N2'-deacetyl-N2'-(4-mercapto-4-methyl-1-

oxopentyl)- maytansine). DM4 ima potentno delovanje na tubulin. Razmerje zdravilo-protitelo je 3,5 : 1. DM4 je derivat majtanzina druge generacije, ki je bil odkrit leta 1972. DM4 zavira polimerizacijo tubulov, kar povzroči mitotično smrt in apoptozo. Ocenjuje se, da je DM4 100- do 1.000-krat potentnejši od vinka alkaloidov.

Folati so nujno potrebni pri procesih podvajanja DNA, metilacije in za sintezo nukleotidnih prekurzorjev. FR α je prekomerno izražen na površini epitelijskih tumorskih celic, kar je značilno za posamezne vrste raka (rak jajčnikov, rak materničnega telesa, trojno negativni rak dojk, mezoteliom in nedrobnocelični pljučni rak), medtem ko je le minimalno izražen v zdravih tkivih. Folati ob prisotnosti FR α povzročijo napredovanje osnovne bolezni in povečajo verjetnost odpornosti proti kemoterapiji pri raku jajčnikov. Na predkliničnih modelih MIRV deluje sinergistično s kemoterapijo in bevacizumabom.

Pri bolnicah, ki imajo bolezen odporno proti platini, do sedaj nismo imeli učinkovitega zdravljenja, saj je preživetje brez napredovanja bolezni le 3 do 4 mesece. V raziskavi SORAYA (faza II) je bilo z MIRV zdravljenih 106 bolnic s FR α pozitivnim, ponovnim seroznim rakom jajčnika visokega gradusa, odpornem proti platini. Bolnice so bile predhodno zdravljene z bevacizumabom in 1 do 3 linijami kemoterapije s platino (51 % bolnic je prejelo 3 linije kemoterapije). Delež objektivnih odzivov na zdravljenje z MIRV je bil 30,2 %: pri 6 bolnicah popoln odziv, pri 23 bolnicah delni odziv. Mediano preživetje brez ponovitve bolezni je bilo 5,5 mesecev, mediano celotno preživetje 13,8 mesecev. Najpogostejši neželeni učinki (vse stopnje in stopnja 3 do 4) so bili moten vid (41 % in 6 %), keratopatija (29 % in 9 %) in slabost (29 % in 0 %). Neželeni učinki so vodili v zamike zdravljenja, znižanja odmerka in prekinitev zdravljenja pri 33 %, 20 % in 9 % bolnic. Za vključitev v raziskavo je bila potrebna visoka izraženost FR α , potrjena s testom Ventana FOLR1: vsaj 75 % tumorskih celic je moralo izražati pozitivno sklenjeno membransko imunohistokemično reakcijo 2+.

Raziskavi SORAYA je sledila t. i. potrditvena raziskava MIRASOL (faza III). V raziskavi MIRASOL so pri bolnicah, ki so imele predhodno 1 do 3 linije sistemskega zdravljenja in visoko ekspresijo FR α na tumorskih celicah, primerjali MIRV (6 mg/kg vsake 3 tedne) s standardno kemoterapijo (paklitaksel, pegiliran liposomski doksorubicin (PLD) ali topotekan). V raziskave je bilo randomiziranih 453 bolnic z seroznim karcinomom jajčnikov (227 bolnic v skupini z MIRV in 226 v skupini s kemoterapijo). Raziskava je bila multicentrična, mednarodna (vključenih

je bilo 253 bolnišnic iz 21 držav). Mediana starost vključenih bolnic je bila v skupini z MIRV 64 let (32-88 let), v skupini s kemoterapijo pa 62 let (29-87 let), stanje zmogljivosti bolnic je bilo 0-1 po WHO. Bolnice, ki so prejele le 1 linijo kemoterapije na osnovi platine, so morale prejeti vsaj 4 cikle kemoterapije, imeti delni ali popolni odziv na zdravljenje in imeti potrjeno napredovanje bolezni 3-6 mesecev od zadnje aplikacije kemoterapije. Bolnice, ki so predhodno prejele 2 do 3 linije kemoterapije na osnovi platine, so morale imeti napredovanje bolezni med zdravljenjem s kemoterapijo ali napredovanje bolezni ≤ 6 mesecev od zadnje aplikacije kemoterapije. Izključitveni kriteriji za raziskavo so bili periferna nevropatija gradusa več kot 1, predhodne težave z očmi (kronična bolezen roženice ali presaditev roženice v preteklosti, aktivno zdravljenje ali spremljanje po zdravljenju očesne bolezni). V tabeli 1 so prikazane klinične značilnosti bolnic.

Tabela 1: Klinične značilnosti bolnic

ZNAČILNOST	MIRV (N=227)	KEMOTERAPIJA (N=226)
BRCA mutacija - N (%)		
BRCA1	24 (10,6)	29 (12,8)
BRCA2	9 (4,0)	7 (3,1)
BRCA nemutirano ali neznano	198 (87,2)	190 (84,1)
Predhodne linije sistemskega zdravljenja		
1	29 (12,8)	34 (15,0)
2	90 (39,6)	88 (38,9)
3	108 (47,6)	104 (46,0)
Predhodne terapije- N (%)		
Bevacizumab	138 (60,8)	143 (63,3)
PARP inhibitor	124 (54,6)	127 (56,2)
Taksani	227 (100)	224 (99,1)
Doksorubicin ali PLD	130 (57,3)	133 (58,8)
Topotekan	1 (0,4)	2 (0,9)
Tabela 1 - nadaljevanje		
ZNAČILNOST	MIRV	KEMOTERAPIJA
Primarni platina-prost interval- N (%)		
≤ 12 mesecev	146 (64,3)	142 (62,8)
> 12 mesecev	80 (35,2)	84 (37,2)
Neznan podatek	1 (0,4)	0
Platina prost interval - N (%)		
≤ 3 mesece	88 (38,8)	99 (43,8)
> 3 do ≤ 6 mesecev	138 (60,8)	124 (54,9)
> 6 mesecev	1 (0,4)	3 (1,3)

Primarni cilj raziskave MIRASOL je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki je bilo značilno daljše v skupini z MIRV (mediana 5,62 meseca

proti 3,98 mesecev; HR 0,65, $p < 0,0001$). Sekundarna cilja raziskave sta bila delež objektivnih odzivov na zdravljenje in celotno preživetje. Mediano celotno preživetje je bilo značilno daljše v skupini z MIRV (16,46 mesecev proti 12,75 mesecem; HR 0,67, $p = 0,0046$) kot v skupini s kemoterapijo. V tabeli 2 so prikazani objektivni odzivi na zdravljenje in sekundarni cilji raziskave.

Tabela 2: Objektivni odzivi in sekundarni cilji raziskave

CILJ RAZISKAVE	MIRV (N=227)	KEMOTERAPIJA (N=226)	Delež obetov ali delež tveganja
Bolnice z odzivom N (%) (95-% IZ*)	96 42,3 (35,8–49,0)	36 15,9 (11,4–21,4)	3,81 (2,44–5,94)
Najboljši celokupni odziv - N (%)			
Popolni odziv	12 (5,3)	0	
Delni odziv	84 (37,0)	36 (15,9)	
Stabilna bolezen	86 (37,9)	91 (40,3)	
Progresivna bolezen	31 (13,7)	62 (27,4)	
Ni ocenljivo	14 (6,2)	37 (16,4)	
Mediano trajanje odziva- meseci (95-% IZ)	6,77 (5,62–8,31)	4,47 (4,17–5,82)	27,7 (17,5–37,9)

* 95-% IZ – 95-% interval zaupanja

Med zdravljenjem je bilo v skupini z MIRV manj neželenih učinkov stopnje ≥ 3 kot pa v skupini s kemoterapijo (41,7 % proti 54,1%), in tudi manj resnih neželenih učinkov (23,9 % proti 32,9 %) ter manj dogodkov, ki so vodili v prekinitev zdravljenja (9,2 % vs. 15,9 %). V skupini z MIRV je bilo treba pri več bolnicah nižati odmere (33,9 % proti 24,2 %). Med skupinama ni bilo razlik glede zakasnitev zdravljenja (53,7 % proti 53,6 %) in smrti zaradi neželenih učinkov (2,3 proti 2,4 %).

V tabeli 3 so prikazani neželeni učinki (vse stopnje) v obeh skupinah zdravljenja

Tabela 3. Neželeni učinki (vse stopnje) v obeh skupinah zdravljenja

NEŽELENI UČINEK	MIRV (N=218)		KEMOTERAPIJA (N=207)	
	VSE STOPNJA ≥ 3	STOPNJE	VSE STOPNJE ≥ 3	STOPNJA
Neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 20 % bolnic				
Moten vid	89 (40,8)	17 (7,8)	5 (2,4)	0
Keratopatija	70 (32,1)	20 (9,2)	0	0
Bolečnost trebuha	66 (30,3)	6 (2,8)	31 (15,0)	3 (1,4)
Utrujenost	66 (30,3)	5 (2,3)	52 (25,1)	11 (5,3)
Diareja	64 (29,4)	3 (1,4)	36 (17,4)	1 (0,5)
Suhost očesa	61 (28,0)	7 (3,2)	5 (2,4)	0
Zaprtoost	59 (27,1)	0	40 (19,3)	2 (1,0)
Slabost	58 (26,6)	4 (1,8)	60 (29,0)	4 (1,9)
Periferna nevropatija	47 (21,6)	3 (1,4)	30 (14,5)	4 (1,9)
Nevtropenija	24 (11,0)	2 (0,9)	59 (28,5)	36 (17,4)
Anemija	21 (9,6)	2 (0,9)	71 (34,3)	21 (10,1)

Infuzijsko reakcijo ob aplikacijah MIRV preprečujemo s premedikacijo, 325 do 650 mg paracetamola (po. ali iv.), 10 mg deksametazona iv. in 25 do 50 mg difenhidramina (po. ali iv.). Ker so očesni dogodki najpogostejši razlog za prekinitev zdravljenja z MIRV, je skrbna očesna nega izjemno pomembna, tudi že pred uvedbo zdravljenja je potreben oftalmološki pregled.

Bolnice v skupini z MIRV so morale aplicirati profilaktične glukokortikoidne očesne kapljice (1-% prednizolon acetatna oftalmološka raztopina) 6-krat dnevno na 1. do 4. dan in 4-krat dnevno med dnevi 5. do 8. dan ob vsakem ciklusu; ob tem pa tudi vsaj 4-krat na dan vlaženje z umetnimi solzami.

Zaključek

Mirvetuksimab-soravtanzin je učinkovit pri seroznem raku jajčnikov visokega gradusa, ki ima visoko ekspresijo FR α , tudi pri bolezni, ki je odporna proti platini po predhodnem vzdrževalnem zdravljenju z bevacizumabom ali zaviralci PARP. Ob uporabi zdravila je potrebno poznavanje neželenih učinkov, skrbno spremljanje in preprečevanje le teh.

Literatura

1. K.N. Moore, A. Angelergues, G.E. Konecny et al. Mirvetuximab Soravtansine in FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *NEJM* 2023; 389(23): 2162-2174.
2. Giorgio Bogani ,1 Robert L Coleman, Ignace Vergote et al. Mirvetuximab soravtansine-gynx: First antibody/antigen-drug conjugate (ADC) in advanced or recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2023;0:1–9. doi:10.1136/ijgc-2023-004924.
3. Yicong Wang , Lifeng Liu , Xianyu Jin , Yongai Yu. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in recurrent ovarian cancer with FRα positive expression: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 194 (2024) 104230.
4. Ke Xu, Tianlei Wang, Shenbin Pan & Jie He. The efficacy and toxicity of mirvetuximab soravtansine, a novel antibody-drug conjugate, in the treatment of advanced or recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY* 2023, VOL. 16, NO. 11, 1141–1152.
5. Ursula A. Matulonis, MD1; Domenica Lorusso, MD, PhD2; Ana Oaknin, MD et al. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor AlphaExpression: Results From the SORAYA Study. *J Clin Oncol* 2023;41:2436-2445.
6. Andrew Hendershot, Mark Slabaugh, Kamran M. Riaz et al. Strategies for prevention and management of ocular events occurring with mirvetuximab soravtansine. *Gynecologic Oncology Reports* 2023; 47101155 <https://doi.org/10.1016/j.gore.2023.101155>.
7. Racheal L. James, BS; Taryn Sisserson, MS; Zhuangyu Cai et al. Development of an FRα Companion Diagnostic Immunohistochemical Assay for Mirvetuximab Soravtansine. *Arch Pathol Lab Med* 2024; doi: 10.5858/arpa.2023-0149-OA