

Léčba přípravkem Kymriah - informace pro pacienty

Vážená paní, vážený pane,

Vaším ošetřujícím lékařem Vám byla navržena léčba přípravkem Kymriah. Jedná se o moderní léčivý přípravek patřící do velké skupiny tzv. **cílených** léků. Cílená léčba hematologických onemocnění zahrnuje řadu postupů, jejichž úkolem je zasažení a eliminace výhradně či téměř výhradně nádorových buněk. Oproti konvenčním metodám léčby, ke kterým v hematologii patří především chemoterapie, postihující zejména rychle se množící buňky a tedy i zdravé buňky těla pacienta, mají metody cílené léčby potenciál významně vyšší účinnosti a menších nežádoucích účinků.

Je známo, že **T lymfocyty** patří k buňkám imunitního systému, které jsou schopny účinně rozeznávat a ničit nádorové buňky vznikající během života v každém organismu. Tyto jejich schopnosti využívá jedna z nejnovějších metod cílené léčby v hematologii zavedených do rutinní praxe - použití **CAR-T lymfocytů** (= T lymfocytů s chimérickými antigenními receptory). Jde o **geneticky upravené** vlastní T lymfocyty pacienta. Ač je koncept této léčby starý již tři desítky let, svého praktického využití tato metoda dosáhla až v posledních několika letech. Princip spočívá v „**přeprogramování**“ vlastních T lymfocytů pacienta na buňky, které jsou zacílené na konkrétní **struktury nádorových buněk**. Tato úprava spočívá v genetické modifikaci antigenních receptorů T lymfocytů, tedy struktur odpovědných za rozeznávání cíle, který má být eliminován. Tímto cílem je u všech aktuálně komerčně dostupných CAR-T přípravků znak CD19, přítomný na buňkách většiny nádorových onemocnění vycházejících z B lymfocytů. Kromě úpravy části antigenního receptoru odpovědné za rozeznávání cíle zasahuje genetická modifikace i další části antigenního receptoru, které ovlivňují aktivaci T lymfocytů a jejich proliferaci. U nových generací CAR-T lymfocytů, které zatím nejsou komerčně dostupné, jsou úpravy ještě rozsáhlejší. Zvyšují účinnost imunitní reakce zacílením T lymfocytů na více struktur nádorových buněk a/nebo produkcí cytokinů aktivujících další buňky imunitního systému. Mohou také zvyšovat bezpečnost léčby možnostmi cíleného „**vypnutí**“ CAR-T buněk v případě závažných nežádoucích účinků.

Přípravek Kymriah je určen k léčbě nemocných s **difuzním velkobuněčným B lymfomem** (DLBCL) po selhání 2. linie léčby a také u dětí a mladých nemocných do 25 let s **akutní B lymfoblastickou leukémií**, která je refrakterní, v relapsu po transplantaci krvetvorných buněk či ve druhém nebo pozdějším relapsu.

První částí celého procesu léčby CAR-T lymfocyty je odběr T lymfocytů pacienta z periferní krve postupem nazvaným **leukaferéza**. K tomuto výkonu se využívá speciální přístroj – separátor krevních buněk. Leukaferéza se provádí bez celkové narkózy cestou punkce dvou větších povrchových žil na horních končetinách. V případě nedostatečného průtoku v těchto povrchových žilách je odběr prováděn cestou žilní kanyly zavedené do některé velké centrální žíly – většinou tříselné (výjimečně podklíčkové nebo krční). O způsobu zavedení kanyly budete informováni samostatně.

Vaše krev bude nasávána ze žíly do separačního přístroje, kde z ní budou odebírány do sběrného vaku potřebné buňky a zbylá krev Vám bude vrácena zpět do Vašeho oběhu cestou druhé žíly či druhou cestou žilní kanyly.

Celková doba separace je asi 3 až 4 hodiny. Vaše buňky budou po sběru bezprostředně předány do Tkáňové banky FN Olomouc, kde budou zamrazeny a podle léčebného plánu pak následně transportovány do výrobního zařízení farmaceutické firmy k dalšímu zpracování.

Základním předpokladem následné úspěšné výroby léčivého přípravku je získání kvalitního koncentráту lymfocytů s dostatečným počtem těchto buněk. V době provedení leukaferézy by měl být v periferní krvi pacienta **optimální počet lymfocytů**. Současně by měl být dodržen dostatečný časový odstup od předchozího podání některých léků, které nepříznivě ovlivňují počet a kvalitu T lymfocytů (chemoterapie, kortikoidy, monoklonální protilátky).

Přípravek Kymriah je vyráběn ze zamražených buněk a je tedy možné leukaferézu provést i poměrně dlouhou dobu před odesláním buněk ke zpracování (až 18 měsíců). To umožňuje provést odběr lymfocytů u vybraných nemocných s rizikovým onemocněním **v časně fázi léčby**, kdy ještě není počet ani kvalita lymfocytů výrazně snížena opakovanou chemoterapií.

Po odeslání buněk „do výroby“ trvá přibližně **měsíc**, než je zpět dodán finální léčivý přípravek. V tomto období je někdy nutné pacientovi podat **léčbu**, která umožní udržení kontroly nad onemocněním a zabrání jeho výraznému zhoršení, která by snížila vyhlídky nemocného na úspěch CAR-T terapie. Krátce před podáním hotového přípravku je nemocnému podána tzv. **lymfodepleční terapie**, jejímž cílem je vytvoření vhodných podmínek pro přežití a proliferaci CAR-T lymfocytů v organismu nemocného. Obvykle je pro tento účel používána chemoterapie kombinující fludarabin s cyklofosfamidem.

Dodaný finální přípravek Kymriah je zamražený, jeho podání probíhá po rozmražení, cestou nitrožilní infúze, podobně jako při transplantaci krvetvorných buněk. Přípravek má **expiraci 9 měsíců**, není tedy nezbytně nutné jej podat ihned po jeho dovezení z výroby.

Zatímco samotný převod buněk probíhá obvykle bez komplikací, období po převodu je spojeno s rizikem rozvoje různých nežádoucích reakcí. Pravděpodobnost jejich rozvoje a případně stupeň jejich závažnosti souvisí s rozsahem a aktivitou základního onemocnění. Alespoň některá z komplikací se rozvíjí u více než 90 % pacientů a je proto doporučeno pacienta sledovat za hospitalizace minimálně po dobu 2 týdnů od převodu.

K nespecifickým **komplikacím** patří infekce, na jejichž vzniku a rozvoji se podílí snížené počty bílých krvinek (tzv. neutrofilních granulocytů a také lymfocytů) a snížená hladina protilátek (imunoglobulinů). Zpočátku (během prvního měsíce) jde především o bakteriální infekce, v dalším období pak o infekce způsobené virem (např. tzv. cytomegalovirem).

Nejčastější komplikací léčby CAR-T lymfocyty je **syndrom z uvolněných cytokinů** (cytokine release syndrom, **CRS**). Jde o nadměrnou reakci organismu na imunoterapii, vedoucí k aktivaci buněk imunitního systému včetně podaných CAR-T lymfocytů. Lehké stupně této reakce postihují většinu nemocných, k rozvoji těžkých stupňů (3. nebo 4.) dochází u 10 – 30 %. K rozvoji dochází obvykle během několika dnů po převodu. Základním příznakem je horečka, ke které se v závažnějších případech přidává snížení krevního tlaku, případně ztížené dýchání, s možností zhoršování stavu až do fáze selhávání funkce životně důležitých orgánů.

Další specifickou komplikací CAR-T terapie je **syndrom neurotoxicity** vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, **ICANS**). Jde o postižení centrální nervové soustavy, postihující 20 – 60 %, v těžší formě 12 – 30 % nemocných. První příznaky se objevují obvykle kolem 5. dne, nicméně k rozvoji někdy může dojít dříve i později po převodu, u 10 % nemocných po více než 3 týdnech. Během několika dnů pak příznaky mohou odeznít. U části nemocných se objevují současně s CRS, někdy s mírným zpožděním po CRS. Příznaky mohou být nespecifické (bolesti hlavy, třes, svalové záškuby), k charakteristickým projevům patří porucha řeči (od jisté váhavosti při řeči až k úplné afázii, tedy neschopnosti mluvit) a porucha jemné motoriky, projevující se zpočátku např. poruchou rukopisu. V těžších případech může dojít k rozvoji závažných neurologických příznaků včetně poruchy vědomí, epileptického záchvatu apod. Všichni pacienti jsou aktivně testováni na rozvoj ICANS minimálně dvakrát denně pomocí 10ti bodového skóre. K tomuto účelu slouží jednoduché **screeningové vyšetření**, které hodnotí orientaci, pozornost, psaní a jazyk. Při zachycení jakékoliv změny při screeningovém vyšetření je stav pacienta pečlivě kontrolován ve spolupráci hematologa a neurologa a v případě vyhodnocení příznaků jako rozvoj ICANS pak nasazení adekvátní léčby.

Terapie CAR-T lymfocyty patří již v současné době k **velmi účinným** metodám léčby, zachraňující život významné části nemocných, jejichž choroba nebyla dostatečně citlivá ke standardním postupům a jejichž prognóza by bez této léčby byla velmi nepříznivá.