



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Monoklonalne przeciwciała w szpiczaku plazmocytowym – przełom w terapii

Monoclonal antibodies in multiple myeloma – breakthrough in the therapy



Magdalena Olszewska-Szopa^{1,*}, Artur Jurczyszyn²

¹Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku SPSK1 we Wrocławiu, kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Wrocław, Polska

²Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum UJ, kierownik: prof. dr hab. Aleksander B. Skotnicki, Kraków, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 07.10.2015

Zaakceptowano: 09.11.2015

Dostępne online: 19.11.2015

Słowa kluczowe:

- szpiczak
- przeciwciało
- leczenie
- daratumumab
- elotuzumab

Keywords:

- Myeloma
- Antibody
- Therapy
- Daratumumab
- Elotuzumab

A B S T R A C T

Myeloma multiplex (MM) is one of the most common haematological malignancies. In recent years, due to new drugs introduction, overall survival of the patients has improved very much. Nevertheless new active ingredients are being searched. There is growing attention to monoclonal antibodies. Over 20 molecules are being investigated, but none of them has already been approved in MM. Work on elotuzumab, daratumumab and in bone disease on denosumab is the most advanced. In this article we describe the current state of knowledge.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku SPSK1 we Wrocławiu ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Polska.

Adres email: molszopa@gmail.com (M. Olszewska-Szopa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.11.003>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Szpiczak plazmocytowy (MM), z zachorowalnością 6:100 000 osób rocznie, jest jedną z najczęściej spotykanych hematologicznych chorób rozrostowych [1]. W ostatnich latach, głównie dzięki wprowadzeniu nowych leków, takich jak inhibitory proteasomu oraz leki immunomodulujące, udało się znacznie wydłużyć całkowite przeżycie (OS) chorych. U pacjentów kwalifikujących się do procedury ASCT (przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych) OS wynosi 6–8 lat, u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT zaś 4–6 lat [2]. Jednakże, ze względu na wydłużanie się średniej życia populacji oraz stwierdzanie MM u coraz młodszych osób, choroba nadal pozostaje wyzwaniem terapeutycznym. Istnieje kilka przesłanek do poszukiwania nowych środków terapeutycznych w szpiczaku. Wiele wskazuje na to, że głębokość uzyskanej odpowiedzi przekłada się na OS [3]. Zaś w kolejnych nawrotach u pacjentów „podwójnie opornych” na bortezomib i lenalidomid istnieje potrzeba stosowania leków o odmiennym mechanizmie działania [2]. Poszukuje się też sposobów podtrzymania uzyskanej remisji przy minimalnych efektach ubocznych terapii. Spośród badanych substancji, wśród których są inhibitory deacetylazy histonowej, inhibitory mTOR/Akt, inhibitory białka wrzecionowego kinezy (Arry-520), przeciwciała monoklonalne stanowią grupę najbardziej obiecującą. Zainteresowanie nimi nasiliło się od około dwóch dekad, czyli od czasu sukcesu rytuksymabu i trastuzumabu. Obecnie bada się ponad 20 przeciwciał monoklonalnych w szpiczaku [4] (Tab. I).

Jak dotąd jednak żadna z substancji nie została dopuszczona do leczenia w MM. Przeciwciała monoklonalne są jedynie dostępne dla chorych w ramach badań klinicznych. W przebiegu szpiczaka plazmocytozowego pojawia się pogłębiająca się dysregulacja układu immunologicznego. Dochodzi do pogorszenia odporności humoralnej, utraty prawidłowej funkcji limfocytów T i innych komórek efektorowych, komórek prezentujących antygen, a jednocześnie wzmożonego działania komórek i szlaków hamujących [5]. Rola przeciwciał nie ogranicza się jedynie do wyszukiwania komórek szpiczaka i ich uszkodzenia, np. przez receptory czynników wzrostu czy cząsteczki adhezyjne na ich

powierzchni. W tej aktywności immunoglobuliny można zresztą wesprzeć poprzez dołączanie do nich toksyn uszkadzających komórki. Istotna jest też komponenta pośrednia działania przeciwciał. Neutralizują one czynniki wzrostu w mikrośrodkowisku szpiku kostnego, hamują angiogenezę, wpływają na przebudowę kostną [6]. Dla przykładu elotuzumab stymuluje komórki NK do bardziej aktywnego zabijania nowotworowych plazmocytozów. Zauważono, że proces ten dotyczy zarówno SLAMF7 dodatnich jak i ujemnych komórek, więc nie jest bezpośrednio zależny od wiązania przez nie leku [5].

Większość badanych immunoglobulin należy do klasy IgG, której średni czas półtrwania we krwi wynosi 23 dni. Jej działanie jest kilkutorowe. ADCC (cytotoksyczność związana z przeciwciałami) sprowadza się w uproszczeniu do celowanego pobudzenia komórki NK. Za pomocą immunoglobulin aktywowane są również makrofagi, dochodzi wówczas do ADCP (fagocytozy zależnej od immunoglobulin). Przeciwciała biorą również udział w procesie cytotoksyczności zależnej od dopełniacza CDC. Co więcej, immunoglobuliny lub ich fragmenty mogą bezpośrednio indukować apoptozę [7, 8] (Ryc. 1).

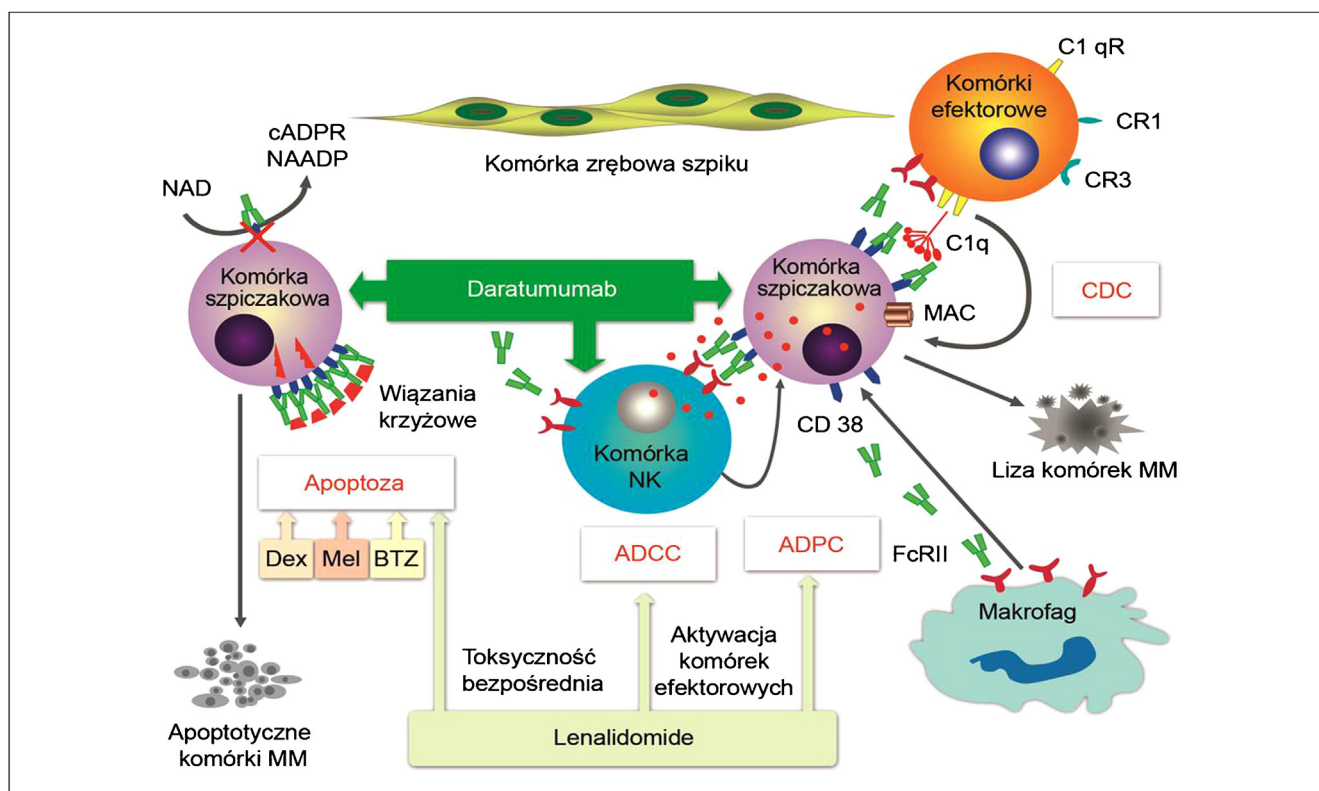
Wyróżnia się następujące postaci przeciwciał ze względu na ich pochodzenie: mysie (z końcówką -momab), chimeryczne (regiony zmienne pochodzą od myszy lub szczurów, zaś stałe od ludzi, z końcówką -ksymab), humanizowane (tylko komplementarne fragmenty regionów zmiennych pochodzą od myszy, z końcówką -zumab), ludzkie (z końcówką -umab) (Ryc. 2) [9].

Daratumumab

CD-38 to przezbłonowa glikoproteina o masie 46kDa. Jest on eksponowany na powierzchni komórki jako receptor pośredniczący w przekazywaniu sygnałów do wnętrza komórki. Bierze udział w regulacji procesów zasiedlania, adhezji i migracji. CD-38 występuje również w postaci rozpuszczalnej, a wzajemne interakcje obu form wzmacniają działanie tego antygenu. Dowiedziono, że antygen CD-38 wzmacnia procesy proliferacji komórek jednojądrzastych krwi obwodowej, produkcję interleukiny 6 (IL-6) i interferonu γ (IFN γ). Fizjologicznie CD-38 występuje w niewielkiej gęstości na

Tabela I – Przeciwciała monoklonalne będące obecnie w ramach badań klinicznych
Table I – Therapeutic monoclonal antibodies currently in clinical studies

Substancja	Punkt działania	Dostępne wyniki badań	Substancja	Punkt działania	Dostępne wyniki badań
Daratumumab	CD38	Faza III	Ipilimumab	CTLA4	-
Isatuksymab	CD38	Faza II	Ulocuplumab	CXCR4	-
Elotuzumab	CS1	Faza III	Figitumumab	IGF1R	Faza I
Syltuksymab	IL-6	Faza II	AVE 1642	IGF1R	Faza I
Lirilumab	KIR	Faza I	BI-505	CD54	Faza I
Pembrolizumab	PD-1	Faza I	Lucatumumab	CD40	Faza I
Pidilizumab	PD-1	Faza I	Dacetuzuman	CD40	Faza I
Niwolumab	PD-1	Faza I	Tabalumab	BAFF	Faza I
Lorvotuzumab mertansine	CD56	Faza I/II	Milatuzumab	CD74	Faza I
Indatuksumab ravtansine	CD138	Faza I/II	Daratumumab	RANKL	Faza III
Bewacyzumab	VEGF	Faza II	BHQ880	DKK1	Faza I

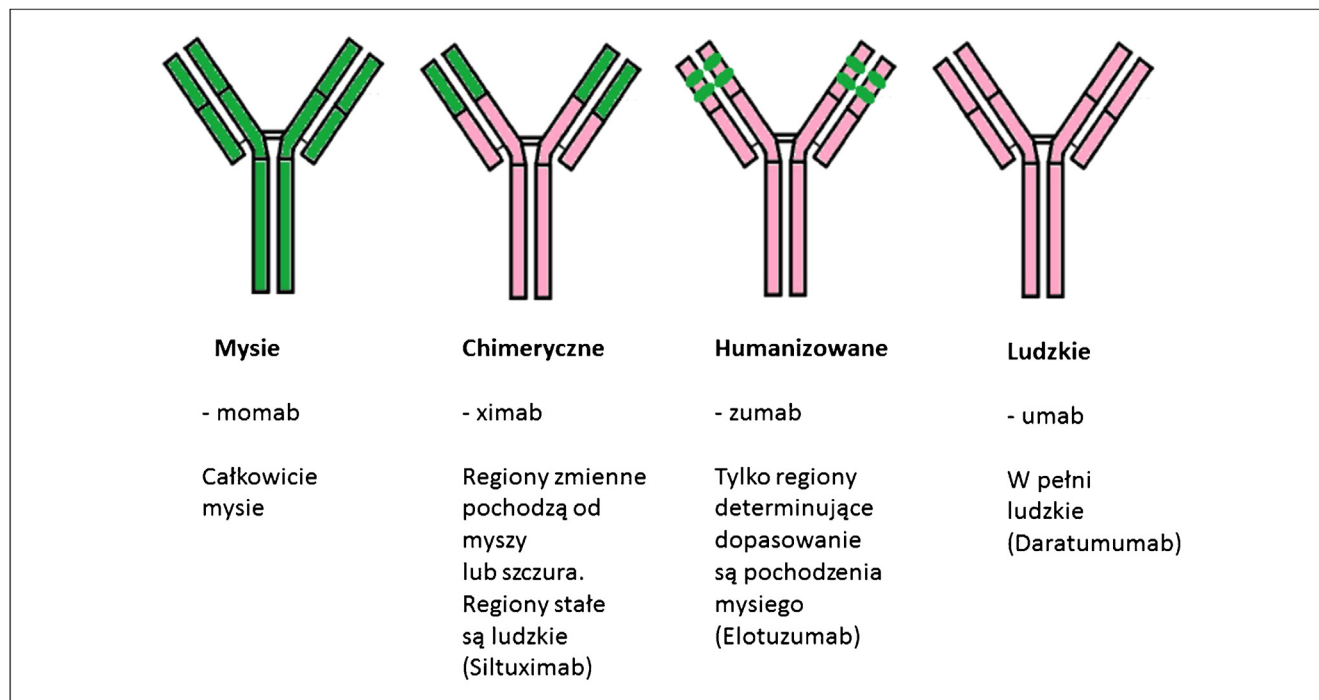


Ryc. 1 – Mechanizmy działania immunoglobulin względem komórek MM w mikrootoczeniu szpiku kostnego na przykładzie daratumumabu. cADPR – cykliczna ADP-ryboza; NAD – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy; NAADP – fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego; Dex – deksametazon; Mel – melfalan; BTZ – bortezomib [10]

Fig. 1 – Daratumumab mode of action in microenvironment of bone marrow – as an example of immunoglobulin therapy mechanisms cADPR – cyclic ADP-ribose; NAD – nicotinic acid adenine dinucleotide; NAADP – nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate; Dex – dexamethasone; Mel – melphalan; BTZ – bortezomib [10]

powierzchni komórek limfo- i mieloidalnych, a także nabłonkowych, mięśniowych i nerwowych. Nadekspresję CD-38 obserwuje się w większości nowotworów limfoproliferacyjnych, ale jest ona szczególnie wysoka na komórkach szpiczaka. Wykazano, że przez ekspresję bcl-2, antygen CD-38 obecny na nowotworowych plazmocytach wydłuża ich przeżycie [10]. Obecnie badanych jest kilka przeciwciał anti CD-38. Najbardziej obiecującym z nich jest daratumumab będący ludzkim przeciwciałem w klasie IgG1 κ . Daratumumab, jak inne immunoglobuliny, działa wielorako: poprzez mechanizm ADCC (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał), CDC (cytotoksyczność zależna od dopełniacza), ADPC (fagocytoza zależna od przeciwciał) oraz bezpośrednią indukcję apoptozy komórek nowotworowych [10, 11]. Badania fazy I/II udokumentowały dobrą tolerancję leku. Spośród działań niepożądanych obserwowano głównie reakcje związane z infuzją (IRE; *infusion related events*), takie jak gorączka, kaszel, nudności. Ustępowały one po podaniu glikokortykosteroidów i miały tendencje do słabnięcia w toku leczenia [11]. Lonial z zespołem opublikowali w 2015 r. wyniki badań fazy I/II dotyczących monoterapii daratumumabem u 106 pacjentów RRMM (szpiczak oporny i nawrotowy). W grupie, w której zastosowano dawkę 16 mg/kg, uzyskano 29% odpowiedzi (31 chorych) w tym u 10 osób VGPR, 3 SCR, 18 PR.

Należy zauważyć, że średnia liczba przebytych wcześniej linii leczenia u tych chorych wynosiła 5, a 95% z nich była podwójnie oporna na bortezomib i lenalidomid. Czas do progresji (PFS) w tej grupie chorych wyniósł średnio 3,7 mies. (95% CI, 2,8-4,6), OS 1 rok 65% (95% CI, 2,8-4,6). Choć należy się liczyć z IRE, to w przeprowadzonym badaniu u żadnego pacjenta nie spowodowały one przerwania leczenia. Toksyczność w stopniu 3. i 4., która wystąpiła u 23% chorych, obejmowała głównie małopłytkowość i zapalenie płuc [12]. Zauważono, że u części pacjentów otrzymujących daratumumab może dojść do pozytywizacji wcześniej ujemnego odczynu Coombsa, jednak bez zauważalnej hemolizy [7]. Choć uzyskano stosunkowo duże odsetki odpowiedzi na daratumumab stosowany samodzielnie, poszukuje się dla niego leków działających synergistycznie. Znając mechanizm działania daratumumabu, należy się spodziewać korzystnego efektu szczególnie dla jego połączeń z lekami o aktywności immunomodulującej. Uważa się, że IMiDs powinny zwiększać toksyczność ADCC, natomiast inhibitory proteasomu czy melfalan lub glikokortykosteroidy nasilać bezpośrednią toksyczność daratumumabu [10]. Nijhof i wsp. poszli dalej, wykazali *in vitro*, że ADCC zależny od daratumumabu można wzmocnić dodatkowo poprzez blokowanie receptorów KIR (*killer cell inhibitory/ immunoglobulin-like receptors*). Użyli oni



Ryc. 2 – Budowa przeciwciał używanych w leczeniu. Oparte na: [9]

Fig. 2 – The classification of therapeutic monoclonal antibodies by the structure. Based on: [9]

przeciwciał anty-KIR (IPH2102) jednocześnie z podaniem lenalidomidu, uzyskane przez nich wyniki są zachęcające. Ten sam autor wraz z zespołem w kolejnych badaniach przedklinicznych stwierdził synergistyczne działanie połączenia daratumumabu oraz ATRA (kwas all-trans retinowy) poprzez wzmocnienie efektu ADCC i CDC [8]. Na konferencji ASH 2014 zaprezentowano pierwsze wyniki wielośrodowego badania I/II fazy oceniającego połączenie daratumumabu z lenalidomidem i dekasmetazonem. U 15 spośród 20 pacjentów uzyskano co najmniej PR, w tym 3 osoby osiągnęły CR, a 6 VGPR. Toksyczność, głównie biegunki oraz neutropenię uznano za akceptowalne [13]. Przeprowadzono niewielkie badanie fazy 1b (18 chorych), w którym do stosowanych obecnie schematów leczenia pierwszego rzutu: VD (bortezomib, dekasmetazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VTD (bortezomib, talidomid, dekasmetazon) oraz do leczenia kolejnej linii w schemacie pomalidomid, dekasmetazon dołączano daratumumab. U wszystkich chorych leczonych w ramach I linii i u połowy pacjentów nawrotowych/opornych uzyskano zachęcające odpowiedzi. Nie stwierdzono zwiększenia toksyczności po dodaniu daratumumabu, nie zauważono też jego niekorzystnego wpływu na skuteczność mobilizacji komórek macierzystych CD34+ [8]. FDA w 2013 r. nadała substancji miano „leku przełomowego” u pacjentów RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym inhibitory proteasomu i IMiDs. Są to chorzy o bardzo niekorzystnym rokowaniu, średni OS wynosi u nich 9 miesięcy, a PFS 5 miesięcy [14]. Jednak znalezienie miejsca dla daratumumabu w terapii MM jest wciąż kwestią poszukiwań i naukowych rozważań. Obecnie toczą się badania

trzeciej fazy poświęcone temu leкови, w tym badanie Palumbo i zespołu porównujące połączenie daratumumabu z lenalidomidem lub bortezomibem i dekasmetazonem z samymi schematami Rd i Vd [6]. Trwają też badania oceniające przydatność daratumumabu u pacjentów ze świeżo rozpoznanym MM.

Badane są też inne przeciwciała skierowane przeciwko CD38, m.in. SAR650984. Dzięki obiecującym wynikom badań przedklinicznych i fazy I toczą się obecnie badania poświęcone połączeniem SAR650984 z inhibitorami proteasomu i IMiDs [7, 16].

Elotuzumab

Elotuzumab to humanizowane przeciwciało w klasie IgG1 skierowane przeciw glikoproteinie powierzchniowej CS1 (CD 2, CD319, SLAMF7). Antygen ten jest prezentowany w dużym stężeniu zarówno na prawidłowych plazmocytach, jak i komórkach szpiczaka, a także mniej licznie na niektórych komórkach NK i limfocytach T. W niewielkich stężeniach może być stwierdzony w postaci wolnej, w surowicy pacjentów z MM. Należy on do rodziny SLAM (signaling lymphocytic activation molecule), cząsteczek powierzchniowych o immunomodulujących właściwościach. Rola glikoproteiny CS1 pozostaje nie do końca wyjaśniona [2, 4]. CS1 aktywuje komórki NK, uważa się, że ma pozytywny wpływ na procesy rozwoju limfocytów B i hamujący w zakresie limfocytów T. Prawdopodobnie ułatwia adhezję komórek, przez co wpływa na progresję MM [8]. Mechanizm działania elotuzumabu opiera się w głównej mierze na efekcie ADCC, za

pośrednictwem komórek NK. Wyniki badań nad elotuzumabem w monoterapii nie były zachęcające [2, 4]. Jednak, podobnie, jak w przypadku daratumumabu, połączenie tego przeciwciała np. z lekami immunomodulującymi lub inhibitorami proteasomu dało efekt synergistyczny w badaniach *in vitro* [2, 4, 8]. Jakubowiak i wsp. przeprowadzili badanie I fazy oceniające zastosowanie elotuzumabu w połączeniu z bortezomibem i dekasmetazonem. Odpowiedź (PR lub więcej) osiągnięto u 13 spośród 27 pacjentów z postacią oporną i nawrotową (RRMM) (47%), przy czym sCR stwierdzono u 2 chorych (2%). Na konferencji ASCO 2015 ten sam autor zaprezentował wyniki badania II fazy porównujące elotuzumab + bortezomib + dekasmetazon vs bortezomib + dekasmetazon w grupie 152 chorych. Dodanie elotuzumabu wydłużyło czas wolny do progresji z 6,9 do 9,7 mies. (HR 0,71; P=0,08) kosztem jedynie nieznacznego wzrostu toksyczności. Wyniki badania fazy Ib/II poświęconego połączeniu elotuzumabu z lenalidomidem i dekasmetazonem w RRMM zostały przedstawione na ASH 2014. Badaniem objęto 101 chorych poddanych wcześniej więcej niż jednej linii terapii. U 84% uzyskano odpowiedź na zastosowane leczenie, w tym u 14% osiągnięto CR lub sCR, a u 43% VGPR. Czas wolny od progresji wyniósł w tej grupie chorych 29 miesięcy. Spośród działań niepożądanych na pierwszy plan wysunęły się zapalenie płuc (12%) i reakcje związane z podaniem leku, takie jak gorączka, wysypka, nudności (10%). Te ostatnie można znacznie zredukować przez spowolnienie wlewu leku. Na spotkaniu ASCO 2015 zaprezentowano wyniki badania III fazy Eloquent 2, dotyczącego schematu lenalidomid + dekasmetazon +/- elotuzumab. 646 chorych leczonych wcześniej za pomocą przynajmniej dwóch linii terapii zrandomizowano do jednej z dwóch grup (stosownie 321 vs 325 osób). Różnice w PFS wyniosły 19,4 vs 14,9 mies (p < 0,001), dla 2-letniego PFS zaś 41% vs 27%. Wykazano statystycznie istotną różnicę w zakresie uzyskanych odpowiedzi: ORR 79% vs 66% (P = 0,0002). W zakresie istotnych (stopień 3/4) działań niepożądanych obserwowano neutropenię i niedokrwistość. W mniejszym nasileniu występowały limfopenia oraz IRE [16]. Obecnie toczą się badania kliniczne z zastosowaniem elotuzumabu jako elementu terapii zarówno u pacjentów opornych i nawrotowych, jak i w pierwszej linii leczenia.

Syltuksymab

Il-6 to prozapalna cytokina działająca wielokierunkowo, znana jest jej rola w etiopatogenezie MM, jak i innych chłoniaków B-komórkowych. Wpływa na proliferację i aktywność nowotworowych plazmacytów. Ma udział w oporności na niektóre leki, jak bortezomib, melfalan czy glikokortykosteroidy. Spośród badanych przeciwciał anty Il-6 najbardziej obiecujące jest chimeryczne przeciwciało – syltuksymab. Lek ten w 2014 r został zaaprobowany przez FDA do leczenia choroby Castlemana. Pomimo mocnych teoretycznych przesłanek dla jego skuteczności, badania II fazy z syltuksymabem w monoterapii lub połączeniu z glikokortykosteroidami rozczarowały. Również opublikowane niedawno badania II fazy nie udowodniły korzyści z dodania syltuksymabu do stosowanych obecnie terapii

opartych na bortezomibie. San Miguel i współpracownicy do schematu VMP (bortezomib, melfalan, dekasmetazon) dołączali lub nie syltuksymab. Badaniem objęto 106 pacjentów. Odsetek CR był w grupie z syltuksymabem jedynie 5% wyższy niż przy podaniu samego VMP. Orłowski z zespołem zaś porównał skuteczność samego bortezomibu i jego połączenia z syltuksymabem (281 chorych). Nie wykazano istotnej poprawy zarówno PFS, jak i OS [2, 15]. Brak skuteczności syltuksymabu próbuje się tłumaczyć tym, że lek zastosowano w zaawansowanej chorobie, a rola Il-6 w toku progresji słabnie. Być może podanie go na początku choroby przyniosłoby korzyści. Toczy się obecnie badanie II fazy z zastosowaniem przeciwciała anty Il-6 w szpiczaku tłym się [15].

Isatuksymab (SAR 650984)

To chimeryczne przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko CD38. W badaniach I fazy przeprowadzonych u 40 pacjentów z RRMM wykazano dobrą tolerancję leku. Stwierdzono obiektywną odpowiedź u 27% chorych. Warto zauważyć, że średnia liczba uprzednio stosowanych linii leczenia wynosiła w tym badaniu 6,5. Do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono zapalenie płuc, nudności i zmęczenie. Na konferencji ASH w 2014 roku zaprezentowano uaktualnione wyniki badania fazy Ib dotyczącego połączenia isatuksymabu z lenalidomidem (potencjalnie synergistyczne działanie). Badaniem objęto 31 pacjentów z RRMM. Toksyczność obejmowała przede wszystkim układ krwiotwórczy oraz zapalenie płuc. W tej ciężko przeleczonej grupie pacjentów (średnio 7 linii) odpowiedź uzyskano u 58%, w tym u 29% CR i VGPR, a u 29% PR. Co ważne, wśród 26 chorych uznanych wcześniej za opornych na IMiDs uzyskano odpowiedzi na poziomie 50% [8, 17]. Obecnie trwają dalsze badania nad lekiem, między innymi bada się skuteczność połączenia SAR 650984 i karfilzomibu.

Lirilumab (IPH2102, BMS 986015)

KIR to receptory glikoproteinowe na komórkach NK, które mają zdolność do hamowania ich aktywności cytotoksycznej. Komórki szpiczaka zaś wykazują ekspresję MHC klasy I, które są potencjalnymi ligandami dla receptorów KIR, a te połączenia mają własności hamujące aktywność komórek NK. Lirilumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG4 skierowane przeciw KIR. W badaniach przedklinicznych wykazano synergistyczne działanie tego leku (i podobnych) z lenalidomidem. Badania I fazy potwierdziły bezpieczeństwo stosowania substancji z tej grupy, jednak nie wykazano wyraźnej skuteczności w monoterapii. Planuje się kolejne badania kliniczne mające na celu ocenę lirilumabu (leku II generacji) w połączeniu z innymi lekami [2, 17].

Pembrolizumab, pidilizumab (CT-011), niwolumab

Celem tych przeciwciał jest PD-1, receptor programowanej śmierci, który ulega ekspresji przede wszystkim na aktywowanych limfocytach T. Komórki szpiczaka mogą

wykorzystywać szlak sygnałowy PD-1/ PD- L (ligand) do modulowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Poprzez produkcję ligandu dla PD-1 są zdolne do jej zahamowania. Przeciwciała monoklonalne przeciw szlakowi PD-1 zatrzymują tę interakcję. Pembrolizumab został zarejestrowany w UE i USA w leczeniu czerniaka, zaś w USA dodatkowo w przerzutowym raku niedrobnokomórkowym płuc. Niwolumab ma takie same wskazania rejestracyjne. Wyniki badań przedklinicznych dla przeciwciała antyPD-1 w MM są zachęcające, szczególnie gdy skojarzy się je z lenalidomidem, który zmniejsza ekspresję PD-1 na plazmocytach. Badania I fazy zaś potwierdziły dobry profil bezpieczeństwa pidilizumabu w szpiczaku [17]. W trakcie konferencji ASH 2014 przedstawiono wyniki badania I fazy poświęconego niwolumabowi podawanemu w monoterapii. Stosowano go przez dwa lata, u 67% uzyskano stabilizację choroby [8]. Toczą się obecnie inne badania I i II fazy z udziałem wyżej wymienionych substancji, przede wszystkim w połączeniach z innymi lekami [17].

Lorvotuzumab mertansine (IMGN901)

Lek ten jest połączeniem przeciwciała monoklonalnego anty CD-56 i toksyny komórkowej – maytansyny. CD-56 tzw. N-CAM, inaczej cząstka adhezyjna komórki nerwowej, fizjologicznie jest obecna na komórkach NK i limfocytach cytotoksycznych Tc, ale też na neuronach, komórkach serca i mięśni. Ekspresję CD56 obserwuje się na komórkach różnych nowotworów, w tym silną na klonalnych plazmocytach. Maytansyna to substancja pochodzenia naturalnego, występuje ona w krzewie *Maytenus serrata* rosnącym w Etiopii. Blokuje funkcję mikrotubul 200–1000 razy silniej niż alkaloidy Vinca. Niestety charakteryzuje się bardzo wąskim oknem terapeutycznym. Zarówno w badaniach I fazy w monoterapii, jak i w połączeniu z lenalidomidem i dekasmetazonem wykazano skuteczność leku u pacjentów RRMM CD56+. W badaniu I/II fazy połączono lorvotuzumab mertansine z lenalidomidem. Spośród 39 pacjentów poddanych ocenie u 56% uzyskano odpowiedź: 3% sCR, 28% VGPR i 26% PR. Jednak działania niepożądane, a przede wszystkim neurotoksyczność obserwowana podczas leczenia, zmniejszyły nieco zainteresowanie tą substancją w ostatnim czasie [2, 8].

Indatuksymab ravtansine (BT062)

To kolejny przykład połączenia przeciwciała monoklonalnego i toksyny. W tym przypadku przeciwciała skierowane przeciw CD 138 skoniugowane zostało z ravtansyną, pochodną maytansyny. CD 138, syndecan-1, to przezbłonowy proteoglikan, który odgrywa rolę w proliferacji, migracji komórki oraz interakcjach z macierzą. W zwykłych warunkach znajduje się go na komórkach nabłonkowych. Ulega on natomiast silnej ekspresji na komórkach nowotworowych, w tym szpiczaka. W badaniach I i I/II fazy z użyciem leku w monoterapii stwierdzono jego aktywność u chorych z postacią oporną/nawrotową choroby przy akceptowalnej toksyczności (głównie niedokrwiłość, biegunka, zmęczenie)

[8]. Na konferencji ASH 2014 zaprezentowano wyniki badania fazy I/II poświęconego skojarzeniu wwym leku z lenalidomidem i dekasmetazonem u pacjentów RRMM (w tym przypadku powyżej 2 linii leczenia). Spośród 36 analizowanych chorych odpowiedź uzyskano u 78%: 1 przypadek sCR, 2 CR, 10 VGPR, 15 PR. Odpowiedzi odnotowano również u pacjentów uznanych wcześniej za opornych na lenalidomid. Działania niepożądane nie różniły się istotnie od tych obserwowanych przy lekach stosowanych pojedynczo [8, 15].

BI-505

To ludzka immunoglobulina IgG1 skierowana przeciwko CD54. Antygen ten, znany też jako ICAM-1 to cząsteczka adhezyjna. Jej ekspresję stwierdza się na komórkach wielu nowotworów. Zachęcające efekty badań przedklinicznych poprowadziły do badania I fazy. Oceniono 29 pacjentów RRMM. Choć lek uznano za dość bezpieczny, to nie stwierdzono obiektywnie korzyści z jego zastosowania w badanej grupie chorych. Obecnie trwają badania II fazy nad jego zastosowaniem w szpiczaku tłącym się [6].

AVE 1642

AVE 1642 jest humanizowaną immunoglobuliną przeciwko receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF1R). IGF1R odgrywa istotną rolę w transformacji nowotworowej i procesach antyapoptotycznych, między innymi, w komórkach szpiczaka. To receptor kinazy tyrozynowej, który ulega ekspresji na około 75% komórek MM. Jego obecność powoduje gorszy efekt cytotoksyczny stosowanych leków. W przeprowadzonym badaniu I fazy stwierdzono korzystny profil toksyczności AVE 1642 zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z bortezomibem. Jednak korzyści z jego dodania uznano za niesatysfakcjonujące (spośród 11 pacjentów 2 osiągnęło PR, 3 MR – mniejszą odpowiedź, 3 stabilizację choroby). Badań nad lekiem w MM nie kontynuowano [6].

Figitumumab (CP-751,871)

To w pełni ludzkie przeciwciała skierowane przeciw IGF1R. Podobnie jak w przypadku AVE1642, badania I fazy z udziałem 47 pacjentów RRMM wykazały niewiele działań niepożądanych, ale też brak wyraźnego efektu terapeutycznego. Badania zakończono [6, 15].

Ulocuplumab (BMS-936564)

CXCR4 jest receptorem chemokinowym, który w większości nowotworów ulega nadekspresji. Odgrywa on rolę w migracji i zasiedlaniu szpiku między innymi przez komórki szpiczaka. Ulocuplumab, ludzkie przeciwciała przeciw CXCR4, w klasie IgG4, indukuje apoptozę CXCR4+ komórek MM. Na konferencji ASH 2014 Irene Ghobrial wraz z zespołem przedstawiła wyniki badania fazy Ib poświęconego skojarzeniu tego przeciwciała z lenalidomidem oraz z bortezomibem. Wyniki

sugerują korzyści z dołączenia tej immunoglobuliny do stosowanych powszechnie leków [18].

Lucatumumab (CHIR-12.12), dacetuzumab (SGN40)

CD-40 to członek rodziny receptorów dla TNF (*tumor necrosis factor*). Jego wysoką ekspresję stwierdza się w rozrostach z układu chłonnego linii B komórkowej, w tym w MM. Uczestniczy on w procesach adhezji komórek do zrębu szpiku, utrzymaniu ich żywotności, oporności na leki, wydzielaniu Il-6 i innych cytokin. Wyniki badań przedklinicznych są zachęcające. Dotychczas, w badaniach I fazy, potwierdzono bezpieczeństwo stosowania lucatumumabu i dacetuzumabu. Ten długi lek poddano też badaniom fazy Ib w połączeniu z lenalidomidem u pacjentów z RRMM. Spośród 33 chorych obiektywne odpowiedzi stwierdzono u 13 osób [6].

Ipilimumab

Przeciwciała skierowane przeciw CTLA4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen*). CTLA4, czyli CD152, to cząsteczka regulująca aktywność limfocytów T. Lek jest zarejestrowany w terapii czerniaka. Badania w szpiczaku trwają [5].

Bewacyzumab

VEGF czyli czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego przyczynia się do progresji MM między innymi, poprzez swoją aktywność proangiogenną. Stymulując produkcję Il-6, hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych, wpływa na procesy migracji komórkowych. Jest produkowany zarówno przez plazmocyty, jak i komórki zrębu szpiku. Bewacyzumab wiąże rozpuszczalną postać VEGF, hamując jego aktywność. U 31 pacjentów z RRMM skojarzono bewacyzumab z lenalidomidem i dekasmetazonem. Analiza przeprowadzona po zakończeniu przez 27 chorych co najmniej 4 kursów nie wykazała statystycznie istotnej wyższości tego połączenia nad zestawem lenalidomid-dekasmetazon [6]. Podobnie w badaniu II fazy porównującym skuteczność talidomidu w monoterapii lub po dodaniu bewacyzumabu nie stwierdzono korzyści z tego połączenia. Trwają analizy dotyczące połączeń bewacyzumabu z bortezomibem [17].

Tabalumab (LY2127399)

BAFF, czyli czynnik aktywujący limfocyty B, należący do rodziny TNF (*tumor necrosis factor*) odgrywa rolę zarówno w etiopatogenezie MM, jak i chorób autoimmunologicznych. Uczestniczy m.in. w procesach proliferacji i oporności na niektóre leki, w tym lenalidomid. Tabalumab to wybiórcza ludzka immunoglobulina klasy IgG4 skierowana przeciw błonowej, a także rozpuszczalnej postaci BAFF. W badaniu I fazy, przeprowadzonym u 48 pacjentów z RRMM, został połączony z bortezomibem. Uzyskano CR u 2, VGPR u 4, a PR u 16 pacjentów. Toczą się obecnie kolejne badania, w tym II/III fazy z udziałem leków z tej grupy [6].

Milatuzumab (IMMU-115)

CD74 to białko przezbłonowe mające znaczenie dla proliferacji komórek oraz przeżycia komórek ścieżką sygnałową NFκB. Ekspresję CD74 stwierdza się powszechnie w nowotworach z linii komórek B, jest ona silna w szpiczaku. Po uzyskaniu zachęcających rezultatów badań przedklinicznych przeprowadzono badania I fazy poświęcone tej cząsteczce stosowanej w monoterapii. Profil bezpieczeństwa był zadowalający, jednak nie uzyskano obiektywnych odpowiedzi. Połączenie milatuzumabu z bortezomibem lub lenalidomidem w testach *in vitro* oraz *in vivo* wykazuje się dobrą aktywnością przeciw MM. Oczekiwane są badania kliniczne poświęcone temu zagadnieniu [17].

Denosumab

To ludzka immunoglobulina IgG2 skierowana przeciwko ligandowi receptora aktywującego jądrowy czynnik NFκB (RANKL; *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B ligand*). Receptor jest rozmieszczony na powierzchni osteoklastów, za jego pośrednictwem dochodzi do aktywowania tych ostatnich i nasilania resorpcji kostnej. Denosumab jest lekiem zatwierdzonym w Europie do leczenia przerzutów nowotworowych do kości, podawanym podskórnie [15]. Wykazano jego skuteczność również u części pacjentów opornych na bisfosfoniany [2]. W badaniu randomizowanym III fazy stwierdzono nie mniejszą niż kwas zoledronowy skuteczność w zakresie wpływu na gęstość kości również u chorych z MM [19]. Niestety zauważono w tej grupie chorych wyższą, z niejasnych przyczyn, śmiertelność. Roczne przeżycie całkowite osiągnęło 83% chorych otrzymujących denosumab, zaś wśród pacjentów leczonych kwasem zoledronowym współczynnik ten wyniósł 97% [2, 15]. Toczy się duże randomizowane badanie III fazy poświęcone pacjentom z MM (NCT00330759) [15]. Toksyczność denosumabu oceniana jest na niską. Odsetek martwicy kości żuchwy wynosi około 2%, co odpowiada częstości związanej z kwasem zoledronowym. Należy jednak pamiętać o wpływie leku na układ odpornościowy poprzez RANKL i zwiększonym ryzyku infekcji [2].

BHQ880

Dickkopf-related protein 1 (DKK1) to rozpuszczalne białko krążące we krwi pacjentów z MM wywołujące supresję osteoblastów. Badanie I fazy z przeciwciałem skierowanym do DKK1 wykazało dobrą tolerancję leku, jednak nie udało się obiektywnie ocenić jego aktywności. Pozostaje ono obiecującym kierunkiem w leczeniu choroby kostnej w MM [2, 15].

Podsumowanie

Rośnie zainteresowanie układem odpornościowym i jego rolą w procesie rozwoju MM, a co za tym idzie, lekami celującymi w poszczególne ogniwa tego układu.

Przeciwciała, takie jak daratumumab i elotuzumab, są skierowane przeciwko glikoproteinom powierzchniowym, które zwykle nie ulegają modyfikacjom na skutek kolejnych mutacji i innych zmian cytogenetycznych w toku choroby. Wydaje się więc, że mogą być skuteczne również u pacjentów z grup wysokiego ryzyka cytogenetycznego [14]. Pojawiła się nadzieja, że przeciwciała te mogą przełamywać oporność nowotworu na leczenie związaną np. z adhezją komórek do macierzy [8].

Mechanizmy, takie jak indukcja supresyjnych CD4+CD25 + limfocytów T, tzw. Tregs, mogą odpowiadać za niepowodzenia immunoterapii. Wykazano już, że u pacjentów z MM istotnie rośnie liczba krążących we krwi Tregs [17]. Udowodniono również, że wysoka liczba Tregs koreluje z wczesnymi nawrotami i gorszym rokowaniem [20]. Wydaje się, że aby uniknąć oporności na leczenie, powinno się myśleć o połączeniach przeciwciał monoklonalnych z lekami o innym mechanizmie działania [17].

Wiele wskazuje też na to, że przeciwciała monoklonalne stosowane w monoterapii nie wykazują się wyraźną skutecznością. Jedynie dla daratumumabu stosowanego pojedynczo potwierdzono efektywność. Przeciwciała monoklonalne w szpiczaku, podobnie jak w przypadku chłoniaków niezmiernych, prawdopodobnie mogą stanowić raczej jeden z elementów terapii. Niewielka zwykle toksyczność i niskie ryzyko interakcji znacząco ułatwiają wyszukiwanie dla nich partnerów. Uwaga naukowców skupia się więc głównie na poszukiwaniu najskuteczniejszych skojarzeń lekowych. Trwają prace nad znalezieniem optymalnych połączeń, analogicznie do schematu RCHOP stosowanego w chłoniakach niezmiernych.

W przypadku większości cząsteczek prace badawcze nie są zaawansowane – obecnie trwają głównie badania I lub II fazy. Jak dotąd jedynie za elotuzumabem oraz daratumumabem stoją wyniki badań II i III fazy, wykazujące ich bezpieczeństwo, skuteczność jak i korzystny wpływ w dłuższej perspektywie.

W przyszłości, po udokumentowaniu aktywności przeciwciał monoklonalnych w MM, trzeba będzie odpowiedzieć jeszcze na wiele pytań. Najistotniejszymi z nich wydają się dwa poniższe:

- Którzy pacjenci skorzystają z dołączenia poszczególnych przeciwciał?
- Na jakim etapie leczenia dołączenie danego przeciwciała jest najkorzystniejsze?

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724-3734.
- [2] Jelinek T, Hajek R. Monoclonal antibodies – A new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Rev* 2015 Aug 24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2015.08.004>. pii: S0268-960X(15)00065-X.
- [3] Lonial S, Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:258-268.
- [4] Liu YC, Szmania S, van Rhee F. Profile of elotuzumab and its potential in the treatment of multiple myeloma. *Blood Lymphat Cancer* 2014;2014:15-27.
- [5] Karp Leaf R, Cho HJ, Avigan D. Immunotherapy for Multiple Myeloma, Past, Present, and Future: Monoclonal Antibodies, Vaccines, and Cellular Therapies. *Curr Hematol Malig Rep* 2015 Sep 4. <http://dx.doi.org/10.1007/s11899-015-0283-0> [Epub ahead of print].
- [6] Magarotto V, Salvini M, Bonello F, Bringhen S, Palumbo A. Strategy for the treatment of multiple myeloma utilising monoclonal antibodies: a new era begins. *Leuk Lymphoma* 2015 Oct 7;1-46. <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.110224> [Epub ahead of print].
- [7] Wong SW, Comenzo RL. CD38 Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015 Aug 5. pii: S2152-2650(15)01074-5.
- [8] Sondergeld P, van de Donk NW, Richardson PG, Plesner T. Monoclonal antibodies in myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015;13:599-609.
- [9] Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6:714-727.
- [10] Jurczyszyn A, Kosmaczewska A, Skotnicki AB. Daratumumab – breakthrough drug in multiple myeloma therapy. *Postepy Hig Med Dosw* 2014;68:1352-1360.
- [11] Phipps C, Chen Y, Gopalakrishnan S, Tan D. Daratumumab and its potential in the treatment of multiple myeloma: overview of the preclinical and clinical development. *Ther Adv Hematol* 2015;6:120-127.
- [12] Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207-1219.
- [13] Plesner T, Arkenau H-T, Lokhorst HM, Gimsing P, Krejcik J, Lemech C, et al. Safety and efficacy of daratumumab with lenalidomide and dexamethasone in relapsed or relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;124:84-84.
- [14] Raje N, Longo DL. Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma Come of Age. *N Engl J Med* 2015;373:1264-1266.
- [15] Sher T, Gertz MA. Antibody based immunotherapy for multiple myeloma: It's about time. *Leuk Lymphoma* 2015 Sep 16;1-17. <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1092530> [Epub ahead of print].
- [16] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka. et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or

- Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373: 621-631.
- [17] Ayed AO, Chang LJ, Moreb JS. Immunotherapy for multiple myeloma: Current status and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015. pii: S1040-8428(15)00124-9.
- [18] Ghobrial IM, Perez R, Baz R, et al. Phase Ib study of the novel anti- CXCR4 antibody ulocuplumab (BMS-936564) in combination with lenalidomide plus low-dose dekasmetazone, or with bortezomib plus dekasmetazone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma. W: Presented at: 2014 ASH Annual Meeting; December 6-9; 2014.
- [19] Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125-1132.
- [20] Giannopoulos K, Kaminska W, Hus I, Dmoszynska A. The frequency of T regulatory cells modulates the survival of multiple myeloma patients: detailed characterisation of immune status in multiple myeloma. *Br J Cancer* 2012;106:546-552.