

KONJUGATI PROTITELO – ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE LIMFOMOV

Aleš Christian Mihelač, dr. med., spec. hematologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Konjugati protitelo-zdravilo predstavljajo novo zvrst zdravljenja malignih bolezni. Njihova zgradba temelji na monoklonskem protitelesu, ki je kovalentno vezano na citotoksično zdravilo. Zaradi tega zajema prednosti tako tarčnega delovanja kot tudi visoke učinkovitosti delovanja na tumorske celice, s čimer pomembno zmanjšamo neželene učinke zdravljenja. Trenutno je po svetu odobrenih 14 konjugatov protitelo-zdravilo, od katerih so trije registrirani za zdravljenje limfomskih bolezni, in sicer polatuzumab-vedotin in lonkastuksimab-tesirin za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B ter brentuksimab-vedotin za zdravljenje klasičnega Hodgkinovega limfoma in anaplastičnega velikoceličnega limfoma ter drugih CD30-pozitivnih kožnih T-celičnih limfomov.

Uvod

Konjugat protitelo-zdravilo predstavlja novejši terapevtski pristop pri zdravljenju malignih bolezni. Tipična zgradba konjugata zajema monoklonsko protitelo, ki je preko veznika oz. povezovalca kovalentno vezano na drugo učinkovino, tj. citotoksično zdravilo. Sama zasnova konjugatov omogoča ciljno uničenje rakave celice, saj se monoklonsko protitelo veže na določene površinske molekule celic, na protitelo vezano citostatično zdravilo pa vstopi v tarčne celice in povzroči njihovo smrt. S tem se tudi minimalizira poškodbo zdravih celic, posledično pa se bistveno zmanjša toksičnost zdravila.

Trenutno potekajo predklinične in klinične raziskave na preko 100 konjugatih po celem svetu, doslej pa sta ameriška Uprava za hrano in zdravila (*US Food and Drug Administration, FDA*) in Evropska agencija za zdravila (*European Medicines Agency, EMA*) odobrila 14 tovrstnih zdravil za zdravljenje širokega nabora malignih bolezni, tako v monoterapiji kot v kombinaciji s kemoterapijo. Trenutno so odobreni trije konjugati za zdravljenje limfomskih bolezni, in sicer polatuzumab-vedotin in lonkastuksimab-tesirin za difuzni velikocelični limfom B ter

brentuksimab-vedotin za Hodgkinov limfom, anaplastični velikocelični limfom ter druge CD30-pozitivne kožne T-celične limfome.

Brentuksimab-vedotin

Sestava brentuksimab-vedotina temelji na anti-CD30 protitelesu, ki se veže na CD30, ki je transmembranski glikoprotein, izražen na aktiviranih limfocitih B in T ter v okviru limfomskih bolezni najpogosteje na limfomskih celicah Hodgkinovega limfoma in anaplastičnega velikoceličnega limfoma (ALCL), v manjši meri tudi pri ostalih limfomskih boleznih, npr. pri kožnih T-celičnih limfomih. Že samo delovanje protitelesa zavira rast CD30-pozitivnih celic, vendar pa je učinkovina v sestavi brentuksimaba, ki je kovalentno vezana na citotoksično zdravilo monometil auristatin E (MMAE), do 340-krat močnejša.

Raziskava ECHELON-1 je randomizirala bolnike s klasičnim Hodgkinovim limfomom kliničnega stadija III ali IV na skupino 664 bolnikov, ki je prejela brentuksimab-vedotin, doksorubicin, vinblastin in dakarbazin (BV-AVD oz. A+AVD), in skupino 670 bolnikov, ki je prejela doksorubicin, bleomicin, vinblastin in dakarbazin (ABVD). Rezultati so pokazali boljše rezultate pri skupini, zdravljeni po shemi A+AVD s 5-letnim preživetjem brez napredovanja bolezni (PFS) 82 % proti 75 % (razmerje ogroženosti HR 0,68, 95-% interval zaupanja CI 0,53-0,87, $p=0,0017$).

Med glavnimi neželenimi učinki brentuksimab-vedotina je periferna nevropatija. V raziskavi ECHELON-1 se je pri obeh skupinah bolnikov periferna polinevropatija s časom izboljšala ali povsem popravila, je pa bil delež nevropatij večji pri skupini, zdravljeni z brentuksimab-vedotinom (19 % proti 9 %). Sekundarnih malignih bolezni je bilo malenkost manj v skupini z brentuksimab-vedotinom (3 % proti 5 %). O večjem deležu rojstev otrok so poročali pri skupini z brentuksimab-vedotinom (75 proti 50 primerov).

Na osnovi raziskave ECHELON-2 je bilo odobrena kombinacija brentuksimab-vedotina s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov z ALCL ali drugim CD30-pozitivnim primarnim kožnim T-celičnim limfomom (PTCL). V raziskavi so randomizirali 226 bolnikov, ki so prejeli kombinacijo brentuksimab-vedotina, ciklofosfamida, doksorubicina in metiprednizolona (BV-CHP), s skupino 226 bolnikov, ki so prejeli standardno shemo ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, metilprednizolon (CHOP). Rezultati v skupini, ki je prejela BV-CHP, so bili superiorni s 5-letnim PFS 51,4 % (95 % CI 42,8-59,4 %) proti 43 % (95 % CI 35,8-50,0 %) pri skupini, ki je prejela CHOP, s HR 0,70 (95 % CI 0,53-0,91). 5-letno celotno preživetje OS je znašalo 70,1 % (95

% CI 63,3-75,9 %) proti 61 % (95 % CI 54,-67,3 %), HR 0,72 (95 % CI 0,53-0,99).

Trenutno potekajo še številne druge raziskave v smeri vključevanja brentuksimab-vedotina v zdravljenju limfomov. Ena od teh je HD21, ki primerja 732 bolnikov, zdravljenih po intenzivirani shemi bleomicina, etopozida, doksorubicina, ciklofosfamida, vinkristina, prokarbazina in metilprednizolona (iBEACOPP), in 738 bolnikov, zdravljenih po shemi brentuksimab-vedotin, etopozid, ciklofosamid, doksorubicin, dakarbazin in deksametazon (BrECADD). Primarna cilja raziskave sta bila neinferiornost PFS in zmanjšanje z zdravljenjem povezane zbolewnosti. Rezultati so pokazali primerljivo 3-letno PFS pri obeh skupinah bolnikov, tj. 92,3 % proti 94,9 %, in 3-letno OS, ki je znašala 98,5 % pri obeh skupinah. Stopnja z zdravljenjem povezane zbolewnosti je bila bistveno nižja pri skupini, zdravljeni po shemi BrECADD, tj. 42 % proti 59 %, od tega je bil delež hematoloških neželenih učinkov (anemija, trombopenija in okužbe stopnje 3-4) ravno tako nižji, 31 % proti 52 %.

V Sloveniji je brentuksimab-vedotin registriran za zdravljenje predhodno nezdravljenega Hodgkinovega limfoma stadija III ali IV (v kombinaciji s kemoterapijo po shemah A+AVD in BrECADD), relapsa in refraktarnega Hodgkinovega limfoma po avtologni PKMC ali po vsaj 2 predhodnih zdravljenjih, ko visokodозна terapija in avtologna PKMC ne prideta več v poštev, ter v kombinaciji s kemoterapijo (po shemi CHP) za zdravljenje predhodno nezdravljenega sistemskega anaplastičnega velikoceličnega limfoma in CD30- pozitivnega kožnega T-celičnega limfoma.

Polatuzumab-vedotin

Polatuzumab-vedotin je bil drugi konjugat zapovrstjo, ki je bil odobren za zdravljenje bolnikov s ponovljenim in neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B. Vsebuje monoklonsko protitelo anti-CD79B, ki se veže na B-celični receptor (BCR), izražen na preko 90 % vseh B-celičnih limfomskih celicah. Omenjeno protitelo je kovalentno vezano na citostatično zdravilo MMAE.

Randomizirana multicentrična odprta raziskava (NCT02257567) je primerjala polatuzumab-vedotin v kombinaciji z rituksimabom in bendamustinom v eni skupini ter kombinacijo rituksimaba in bendamustina v drugi skupini, obe skupini sta šteli po 40 bolnikov. V skupini s polatuzumab-vedotinom je bilo 53 % bolnikov primarno refraktarnih, 75 % je bilo neodzivnih na predhodno terapijo in 46 % bolnikov je prejelo vsaj 3 predhodne linije terapije. Študija je pokazala pomembno izboljšanje preživetja, in sicer mediano PFS 9,5 mesecev proti 3,7 mesecev (HR 0,36, 95 % CI 0,21-0,63, $p=0,001$) ter mediano

OS 12,4 proti 4,7 mesecev (HR 0,42, 95 % CI 0,24-0,75 $p=0,002$). Naknadna analiza preživetja razširjene kohorte dodatnih 106 bolnikov, ki so prejeli terapijo s polatuzumab-vedotinom, je bila skladna s podatki iz predhodne študije. Velik delež bolnikov v skupini, zdravljeni s polatuzumab-vedotinom, je dosegla popoln odgovor (CR) na zdravljenje (stopnja objektivnega odgovora, ORR 42 %, CR 39 %). Kemoimunoterapija po shemi polatuzumab-vedotin, rituksimab in bendamustin ima dober varnostni profil. Večino neželenih učinkov stopnje 3-4 so predstavljale nevtropenija (33 %), okužbe (22 %), in trombocitopenija (21 %); do periferne nevropatije je prišlo pri 31 % bolnikov, večinoma stopnje 1-2, kar se je skozi čas izboljšalo ali celo povsem popravilo.

Nekatere raziskave se osredotočajo na vlogo polatuzumab-vedotina v prvi liniji zdravljenja difuznega velikoceličnega limfoma B, saj je le približno 60 % vseh bolnikov s tem rakom pozdravljenih s kemoimunoterapijo po shemi rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, metilprednizolon (R-CHOP). Raziskava POLARIX je tako primerjala skupino 440 bolnikov, ki so se zdravili po shemi polatuzumab-vedotin, rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, metilprednizolon (R-pola-CHP), s skupino 439 bolnikov, zdravljenih po shemi R-CHOP. Rezultati zdravljenja po shemi R-pola-CHP so pokazali ugodne rezultate v smislu pomembnega zmanjšanja za napredovanje ali ponovitev bolezni ter smrti za 27 % (HR 0,73, CI 0,57-0,95, $p=0,02$) v primerjavi z zdravljenjem po shemi R-CHOP.

V Sloveniji je polatuzumab-vedotin registriran za zdravljenje ponovitve ali neodzivnega difuznega velikoceličnega limfoma B v kombinaciji z rituksimabom in bendamustinom pri bolnikih, ki niso primerni za visokodozno zdravljenje in presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC), ter pri bolnikih z novougotovljenim difuznim velikoceličnim limfomom B z višjim tveganjem po Mednarodnem prognostičnem indeksu (IPI) 3-5 točk in dobrim stanjem zmogljivosti po merilih Svetovne zdravstvene organizacije stopnje 0-2.

Lonkastuksimab-tesirin

CD19 je transmembranski glikoprotein, ki je eden od najpogostejše izraženih površinskih beljakovin na normalnih limfocitih B, vendar pa limfomske celice povečini v visoki meri ohranijo izražanje CD19 kljub maligni preobrazbi (v 80 % pri akutni limfocitni levkemiji in v 88 % pri B-celičnih limfomih). Po drugi strani CD19 ni izražen na celicah v drugih tkivih, prav tako ne na krvotvornih zarodnih celicah, zaradi česar obnovitev limfocitov B ni prizadeta. Zgradba lonkastuksimab-tesirina tako temelji na protitelesu anti-CD19, kovalentno vezanem na

citotoksično zdravilo tesirin, dimerju pirolobenzodiazepina. Predklinične raziskave so pokazale izjemno učinkovitost omenjenega konjugata pri zdravljenju CD19-pozitivnih levkemij in limfomov, poleg tega pa še sinergizem v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, kot so venetoklaks in zaviralci Brutonove kinaze (npr. ibrutinib).

Raziskava LOTIS-2 je vključila 145 bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B, vključno z visokorizičnimi primeri (npr. transformiran limfom, sočasna transformacija genov *MYC* in *BCL-2* ipd.). Približno polovica vseh bolnikov, tj. 48,3 % (95 % CI 39,9-56,7 %), je dosegla popoln ali delen odgovor na zdravljenje. Najpogostejši neželeni učinki 3. stopnje ali višje so bili nevtropenija pri 37 % in trombopenija pri 18 %, od ostalih pogostejših neželenih učinkih pa so omenjeni slabost, otekanje in nenormalnosti jetrnih encimov.

V Sloveniji potekajo postopki za registracijo lonkastuksimab-tesirina za zdravljenje ponovitve difuznega velikoceličnega limfoma B po vsaj 2 predhodnih linijah zdravljenja, zlasti v primeru CD20-negativnih ponovitvah.

Literatura

1. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther* 2022;7(93).
2. Barreca M, Lang N, Tarantelli C, Spriano F, Barraja P, Berton F. Antibody-drug conjugates for lymphoma patients: preclinical and clinical evidences. *Explor Target Antitumor Ther*. 2022;3(6):763-794.
3. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021;8(6):e410-e421.
4. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2022;33(3):288-298.
5. Vassilakopoulos TP, Liaskas A, Pereyra P, Panayiotidis P, Angelopoulou MK, et al. Incorporating Monoclonal Antibodies into the First-Line Treatment of Classical Hodgkin Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(17):13187.
6. Jezeršek Novaković B. Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2024 [citirano dne 3.2.2024]. Dostopno na: https://www.onkoi.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_malignimi_limfomi_2024.pdf
7. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533-543.
8. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386:351-363.
9. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeschna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:790–800.