

BISPECIFIČNA PROTITELESA ZA ZDRAVLJENJE LIMFOMOV: MOSUNETUZUMAB, GLOFITAMAB, EPKORITAMAB, ODRONEKSTAMAB IN PLAMOTAMAB

Milica Miljković, dr. med.^{1,2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Najbolj pogosta tipa B-celičnih limfomov sta folikularni limfom in difuzni velikocelični B-limfom (DVCBL). Standardno prvo zdravljenje ne-Hodgkinovih B-celičnih limfomov in zdravljenje relapsa je že 20 let enako, največkrat se uporablja kemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo (rituksimab). Raziskovalci so razvili novo skupino zdravil – bispecifična protitelesa. Bispecifična protitelesa (proti CD3x proti CD20) povežejo celice T s tarčnimi celicami B z izraženim CD20, kar preko sproščanja perforina in grancimov privede do celične smrti tarčne celice. Mosunetuzumab je registrirano zdravilo za zdravljenje folikularnega limfoma v tretjem ali nadaljnjih redih zdravljenja. Glofitamab bo v Sloveniji v kratkem na listi za zdravljenje difuznega velikoceličnega B-limfoma v tretjem ali nadaljnjih redih zdravljenja. Epkoritamab je indiciran za zdravljenje difuznega velikoceličnega B-limfoma v tretji in nadaljnjih linijah zdravljenja. Najbolj pogosti neželeni učinki so sindrom sproščanja citokinov, nevtropenija, okužbe in nevtoksičnost zaradi imunskih efektorskih celic (angl. ICANS). Vsi neželeni učinki so bili zadovoljivo obvladani v raziskavah. Trenutno potekajo številne raziskave kombiniranega zdravljenja z bispecifičnimi protitelesi in kemoterapevtiki in imunomodulatorji, kar obeta možnosti ozdravitve bolnikov s folikularnim limfomom in difuznim velikoceličnim B-limfom.

Ključne besede: folikularni limfom, difuzni velikocelični B-limfom, bispecifična protitelesa.

Uvod

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja limfatičnih celic. Nastanejo lahko iz B ali T limfocitov ali naravnih celic ubijalk. Najbolj pogosta tipa B-celičnih limfomov sta folikularni limfom (FL) in difuzni velikocelični B limfom (DVCBL). Folikularni limfom je najpogostejši predstavnik nizko malignih ne-Hodgkinovih limfomov in predstavlja okrog 20 % vseh novoodkritih primerov letno, sicer je v Sloveniji ta procent nekoliko nižji 9-10 %. Je kronična bolezen in se pogosto ponovi. Difuzni velikocelični B-limfom spada v skupino agresivnih ne-Hodgkinovih limfomov. Predstavlja približno 30 % vseh novoodkritih primerov letno in je v približno 60 % ozdravljiv. Pri standardnem prvem zdravljenju B-celičnih ne-Hodgkinovih limfomov in zdravljenju ponovitev le-teh se največkrat uporablja kemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo (rituksimab). Pred kratkim pa smo za zdravljenje določenih tipov B-celičnih limfomov pričeli uporabljati novo skupino zdravil, ki so proti CD 3 x proti CD20 usmerjena bispecifična protitelesa (1).

Mehanizem delovanja

Bispecifična protitelesa (bsAb) so beljakovine, ki se lahko vežejo na dva različna antigena (vključujejo vezavni mesti za dva različna antigena). Trenutno sta poznani dve vrsti bispecifičnih protiteles: IgG podobna bispecifična protitelesa in bispecifična protitelesa, ki niso podobna IgG. Protitelesa, podobna IgG, so strukturno podobna naravnim molekulam IgG, vendar jih naravni limfociti B ne morejo sintetizirati. Bispecifična protitelesa, ki niso podobna IgG, ne vsebujejo dela Fc in so sestavljena iz dve antigen vezalnih regij Fab (za dva različna antigena) ali njunih delov (1).

Pri limfomih so zaenkrat v uporabi bispecifična protitelesa (proti CD3 x proti CD20), ki povežejo celice T s tarčnimi celicami B z izraženim CD20. Vezava obeh krakov povzroči nastanek imunološke sinapse med tarčno celico B in citotoksično celico T, kar privede do aktivacije celice T. Sledi sproščanje perforina in grancimov, kar povzroči smrt tarčne celice (1).

Bispecifična protitelesa za zdravljenje limfomov

Mosunetuzumab je registrirano zdravilo za zdravljenje folikularnega limfoma v tretjem ali nadaljnjih redih zdravljenja. Analiza 3-letnega spremljanja bolnikov v raziskavi GO29781 poroča o učinkovitosti in varnosti pri 90 bolnikih s folikularnim limfomom in vsaj dvema predhodnima terapijama po medianem spremljanju 37,4 mesecev.

Sedemdeset bolnikov oz. 78 % je doseglo odziv, pri čemer je 54 bolnikov oz. 60 % doseglo popolni odziv oz. CR (angl. Complete Response, CR) kot najboljši odziv. Mediana trajanja odziva (angl. Duration of Response, DOR) je bila 35,9 meseca. Po 30 mesecih spremljanja je bilo še 72,7 % bolnikov, ki so dosegli popolni odziv, živih in v remisiji. Mediani čas do progressa bolezni (angl. Progression-free survival, PFS) je bil 24 mesecev (95 % IZ: 12 mesecev – ni doseženo), mediana celotnega preživetja (angl. Overall Survival, OS) ni bila dosežena. Deleža PFS in OS po 36 mesecih sta bila 43,2 % in 82,4 %. Mediani čas do naslednje terapije je bil 37,3 mesecev. Pet bolnikov je bilo ponovno zdravljenih z mosunetuzumabom, od tega so trije dosegli popolni odziv in dva stabilno bolezen (2).

Glofitamab bo v Sloveniji v kratkem na listi za zdravljenje difuznega velikoceličnega B-limfoma v tretjem ali nadaljnjih redih zdravljenja, trenutno je dostopen za četrto linijo zdravljenja v programu sočutne uporabe. Predstavljeni so bili podatki podaljšanega spremljanja bolnikov iz raziskave faze II (NCT03075696), kamor je bilo vključenih 155 bolnikov. Mediani čas spremljanja bolnikov je bil 25,8 mesecev. 33 % bolnikov je pred vključitvijo v raziskavo prejelo terapijo s celicami T s himeričnim antigenskim receptorjem (angl. Chimeric antigen receptor, CAR-T). Delež popolnega odziva pri vseh vključenih bolnikih je bil 40 %, delež celotnega odgovora (angl. Overall response rate, ORR) je bil 52 %, mediani čas trajanja popolnega odziva pa je bil 26,9 mesecev. Mediani čas do popolnega odziva je bil 42 dni. Pri 66,6 % bolnikov z doseženim popolnim odzivom ob koncu terapije niso dokazali napredovanja bolezni. Vseh 66,6 % bolnikov je ostalo živih 18 mesecev po koncu terapije (3,4).

Epkoritamab je indiciran za zdravljenje difuznega velikoceličnega B-limfoma v tretji in nadaljnjih linijah zdravljenja. V Sloveniji še ni dostopen. Njegova učinkovitost pri zdravljenju je bila dokazana v raziskavi EPCORE NHL-1, faza II. Vključenih je bilo 157 bolnikov, med njimi so bili tudi bolniki po terapiji CAR-T (39 %). Mediana časa spremljanja je bila 20 mesecev. Delež celotnega odgovora je bil 63 %, popolnega odziva pa 39 %. Mediani čas trajanja odziva pri bolnikih s popolnim odzivom še ni bil dosežen. Mediani čas do popolnega odziva je bil 2,7 mesecev (4,5).

Odronekstamab je v kliničnem preizkušanju za zdravljenje tako folikularnega limfoma kot tudi difuznega velikoceličnega B-limfoma. V raziskavo faze I je bilo vključenih 145 bolnikov s folikularnim limfomom

in difuznim velikoceličnim B-limfomom, ki so predhodno prejeli tri linije zdravljenja. Pri bolnikih, ki niso prejeli CAR-T, je bil dosežen delež celotnega odgovora 49 % in popolnega odziva 31 %. Mediani čas trajanja kompletnega odgovora (angl. Duration of complete response, DoCR) je bil 17,9 mesecev. Pri bolnikih, ki so prejeli CAR-T, je bil delež celotnega odgovora 48 % in popolnega odziva 32 % (4,5,6).

Plamotamab podobno kot odronekstamab še ni odobren za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma. V registracijsko študijo faze II je bilo vključenih 60 bolnikov. Dosežen je bil delež celotnega odgovora 49 % in popolnega odziva 31 % pri bolnikih, ki niso prejeli CAR-T. Pri bolnikih po CAR-T pa je bil delež celotnega odgovora 48 % in popolnega odziva 32 %. Mediani čas trajanja kompletnega odgovora je bilo 18 mesecev (1).

Neželeni učinki zdravljenja z bispecifičnimi protitelesi

Sindrom sproščanja citokinov (CRS) nastane kot posledica aktivacije celic T s posledičnim sproščanjem citokinov. Pride do aktivacije makrofagov in endotelijskih celic, s čimer se sproži verižna reakcija z nadaljnjim sproščanjem citokinov. Pozitivna povratna zanka izzove nadaljnje sproščanje citokinov, kot so IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 in MCP (angl. Monocyte chemoattractant protein-1), s čimer se doseže vrh citokinskega viharja, kar povzroči buren imunski odgovor. Znaki in simptomi so: zvišana telesna temperatura, mrzlica, hipotenzija, tahikardija, hipoksija in glavobol. Razlikujemo štiri stopnje sindroma sproščanja citokinov, ukrepanja so različna glede na stopnjo. V terapiji se uporabljajo: antipiretiki, antibiotiki, kortikosteroid, tocilizumab in druga podporna terapija. Pri zdravljenju z mosunetuzumabom so zabeležili sindrom sproščanja citokinov vseh stopenj pri 27 % in stopnje 3 ali 4 pri 1 %, pri glofitamabu pri 63 % in pri 4 %, pri epkoritamabu pri 50 % in pri 3 %, pri odronekstamabu pri 54 % in pri 7 % ter pri plamotamabu pri 63 % in pri 5 % zdravljenih bolnikov (7).

Nevtropenije in okužbe zdravimo po priporočilih.

Sindrom nevrotoksičnosti zaradi imunskih efektorskih celic (angl. Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) je stanje, povzročeno s sproščanjem citokinov, kar posledično privede do okvare hematoencefalne bariere in nevronov. Lahko se pojavi v nekaj dneh po aplikaciji omenjene terapije, lahko pa tudi šele po nekaj tednih. Najbolj pogosti simptomi so: disgrafija, tremor, znižana pozornost, apraksija, ekspresivna afazija, zaspanost ali tremor. Lahko nastane 2 do 4 dni po hudem sindromu sproščanja citokinov ali celo neodvisno njega. Prav tako razlikujemo štiri stopnje, zdravljenje je različno glede na

stopnjo. Za zdravljenje sindroma nevrotoksičnosti zaradi imunskih efektorskih celic uporabljamo kortikosteroide, antikonvulzive, tocilizumab (v primeru pridruženega sindroma sproščanja citokinov) in v primeru neobvladljivih primerih anakinra. Pri mosunetuzumabu je bilo zabeleženih 4 % sindroma nevrotoksičnosti zaradi imunskih efektorskih celic vseh stopenj in 0 % stopnje 3 ali 4, pri glofitamabu 8 % in 3 %, pri epkoritamabu 6 % in 1 %, pri odronekstamabu 12 % in 3 %, pri plamotamabu pa še ni podatkov (7).

Zaključek

Potekajo številne raziskave kombiniranega zdravljenja z bispecifičnimi protitelesi in s kemoterapevtiki in imunomodulatorji, kar obeta možnosti ozdravitve bolnikov z difuznim velikoceličnim B-limfomom. Raziskave, ki trenutno potekajo pri refraktarnem difuznem velikoceličnem B-limfomu, so: epkoritamab v kombinaciji ali z R-DHAX (rituksimab, deksametazon, citarabin, oksaliplatin) (8) ali z GemOx (gemcitabin, oksaliplatin) (9); glofitamab v kombinaciji z R-GemOx/GemOx (10) ali s polatuzumab vedotinom (10). V prvi liniji zdravljenja difuznega velikoceličnega B-limfoma pa potekajo naslednje raziskave: mosunetuzumab v kombinaciji s CHOP (11), epkoritamab v kombinaciji z R-CHOP (12) in glofitamab v kombinaciji z R-CHOP (13).

Literatura

1. Hutchings M. The evolving therapy of DLBCL: bispecific antibodies. *Hematological Oncology* 2023;41(S1):107–111
2. Sehn LH et al. Mosunetuzumab demonstrates durable responses in patients with relapsed and/or refractory follicular lymphoma who have received ≥ 2 prior therapies: updated analysis of a pivotal Phase II study, poster P1078, EHA 2023
3. Falchi L et al. Glofitamab monotherapy in pts with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): extended follow-up and landmark analyses from a pivotal Phase II study, poster 7550, ASCO 2023
4. Thiebelmont C, et al. Presented at ICML 2023. Abstract 334; 2. Jurczak W, et al. Presented at EHA 2023. Abstract P1118
5. Thiebelmont C, et al. *J Clin Oncol* 2023;41:2238–24; 4. Cheson BD, et al. *J Clin Oncol* 2014;32:3059
6. Walewski J, et al. *Hemasphere* 2023;7(Suppl):e50570ac
7. Pennisi M, Jain T, Santomaso BD, Mead E, Wudhikarn K, Silverberg ML, Batlevi Y, Shouval R, Devlin SM, Batlevi C, Brentjens RJ. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood advances*. 2020;4(4):676–86
8. Abrisqueta P, Cordoba R, Falchi L, et al. Subcutaneous epcoritamab + R-Dhax/C in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma eligible for autologous stem cell transplant: updated phase 1/2 results. *Blood*. 2022; 140(Suppl 1): 1068–1069. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158278>
9. Brody J, Wahlin BE, Phillips TJ, et al. Epcoritamab (epco) with gemcitabine + oxaliplatin (GemOx) in patients (pts) with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ineligible for autologous stem cell transplant (ASCT) induces high response rate even in pts failing CAR T therapy. *J Clin Oncol*. 2022; 40(16):7527. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.7527
10. Hertzberg M, Ku M, Catalani O, Althaus B, Simko S, Gregory GP. A phase III trial evaluating glofitamab in combination with gemcitabine plus oxaliplatin versus rituximab in combination with gemcitabine and oxaliplatin in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *J Clin Oncol*. 2021; 39(15): TPS7575. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps7575
11. Phillips TJ, Olszewski AJ, Munoz J, et al. Mosunetuzumab, a novel CD20/CD3 bispecific antibody, in combination with CHOP confers high response rates in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2020; 136(Suppl 1): 37–38. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136295>
12. Falchi L, Offner F, Belada D, et al. First-line treatment (Tx) with subcutaneous (SC) epcoritamab (epco) + R-CHOP in patients (pts) with high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): phase 1/2 data update. *J Clin Oncol*. 2022
13. Topp MS, Tani M, Dickinson M, et al. Glofitamab plus R-CHOP induces high response rates and a favorable safety profile in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from a phase Ib study. *Blood*. 2022; 140(Suppl 1): 1775–1777. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157732>