

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Obinutuzumab jako nowa szansa terapeutyczna dla chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Obinutuzumab as a new therapeutic opportunity for patients with chronic lymphocytic leukemia



Agnieszka Karczmarczyk*, Krzysztof Giannopoulos

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 23.01.2015

Zaakceptowano: 28.01.2015

Dostępne online: 07.02.2015

Słowa kluczowe:

- przewlekła białaczka limfocytowa
- obinutuzumab
- badania kliniczne

Keywords:

- Chronic lymphocytic leukemia
- Obinutuzumab
- Clinical trials

A B S T R A C T

Obinutuzumab (also known as GA101) is a humanized, glycoengineered type II monoclonal antibody targeted against CD20. Studies in animal models suggest that obinutuzumab shows superior efficacy, as compared with rituximab, by inducing direct cell death and increased antibody dependent cellular cytotoxicity activity with less complement – dependent cytotoxicity. In clinical trials, obinutuzumab in monotherapy and in combination with other agents showed an activity against chronic lymphocytic leukemia, even in rituximab – resistant patients. This article presents the review of current publications concerning the mechanism of action, efficacy and safety of obinutuzumab.

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

Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa (*chronic lymphocytic leukemia*; PBL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. PBL charakteryzuje się bardzo zróżnicowanym przebiegiem klinicznym. Wielu pacjentów nie wymaga leczenia ze względu na łagodną postać choroby, podczas gdy w innych przypadkach

obserwuje się szybką progresję i niezbędna jest natychmiastowa terapia. Choroba ta jest nieuleczalna, co uzasadnia próby poszukiwania nowych celów terapeutycznych i bardziej skutecznych terapii [1].

Antygen CD20 jako cel terapii

Przeciwciała monoklonalne przyczyniły się do znacznego postępu w leczeniu PBL. Leki należące do tej grupy

* Adres do korespondencji: Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-950 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 756 48 12; fax: +48 81 756 48 13.

Adres email: agniecha_p86@o2.pl (A. Karczmarczyk).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.01.002>

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

skierowane są przeciwko dwóm antygenom powierzchniowym komórek białczkowych – CD20 (rytuksymab i ofatumumab) i CD52 (alemtuzumab). W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że CD20 jest najbardziej skutecznym celem dla leczenia nowotworów wywodzących się z komórek B [2]. Antygen CD20 zlokalizowany jest na powierzchni niedojrzałych komórek pre-B oraz dojrzałych limfocytach B, nie występuje natomiast na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek [3–5]. Białko to przechodzi cztery razy przez błonę komórkową, koniec C i N tego białka położone są w cytoplazmie, a pomiędzy regionami transbłonowymi występują dwie pętle: duża i mała. Pętla duża zlokalizowana jest między 3. a 4. regionem transbłonowym, składa się z 44 aminokwasów i odpowiedzialna jest za wiązanie przeciwciała, natomiast mała pętla składa się z 7 aminokwasów, występuje między 1. a 2. regionem transbłonowym i prawdopodobnie cały czas pozostaje w błonie [3]. W błonie komórkowej białko CD20 nie występuje w postaci monomerycznej, lecz zorganizowane jest w kompleksy skupiające się w dimery lub tetramery [6].

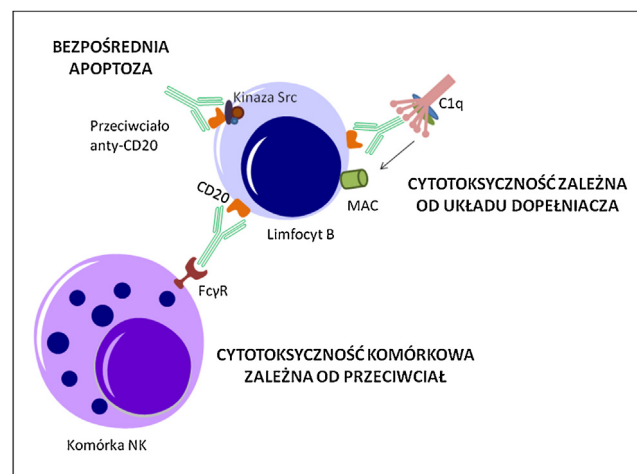
Przeciwciała anti-CD20 w leczeniu limfoproliferacji

Rytuksymab jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym w 1997 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration; FDA), które znalazło zastosowanie w leczeniu chłoniaków niehodgkinowskich wywodzących się z limfocytów B. Jest to chimeryczne przeciwciało monoklonalne typu I skierowane przeciwko antygenowi CD20, składające się z dwóch łańcuchów ciężkich klasy IgG1 oraz dwóch łańcuchów lekkich κ połączonych wiązaniami dwusiarczkowymi [7]. Przeciwciało typu I wiąże dwa antygeny CD20 należące do dwóch różnych tetramerów i prowadzi do migracji powstałego kompleksu do tratw lipidowych w błonie komórkowej [8]. W badaniach *in vitro*, wykazano, że najważniejszym mechanizmem niszczenia limfocytów CD20+ przez rytuksymab jest cytotoxicność zależna od przeciwciała (antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC). Mechanizm ten polega na związaniu się domeny Fc przeciwciała z receptorami z rodziny Fc γ RIII znajdującymi się na komórkach efektorowych (monocytach, granulocytach, komórkach NK). Pobudzone komórki efektorowe niszczą opłaszczone przez rytuksymab komórki nowotworowe na drodze fagocytozy lub w wyniku degranulacji ziarnistości cytotoksycznych [9, 10]. Innym sposobem niszczenia komórek przez rytuksymab jest cytotoxicność zależna od dopełniacza (complement dependent cellular cytotoxicity; CDC). Fragment Fc przeciwciała wiąże składową C1q i uruchamia kaskadę reakcji, które prowadzą do utworzenia kompleksu atakującego błonę (Membrane Attack Complex; MAC). Kompleks ten tworzy w błonie komórkowej kanał, przez który z komórki wypływają jony i substancje odżywcze, a wnikają czynniki bakterioobójcze oraz antybiotyki, co prowadzi do lizy komórki [11–13]. Wykazano również, że rytuksymab poprzez wpływ na ekspresję czynników antyapoptotycznych wpływa bezpośrednio na indukcję apoptozy nowotworowych limfocytów CD20 [14, 15].

W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, że rytuksymab wykazuje aktywność terapeutyczną w PBL zarówno w pierwszej linii, jak i u chorych wcześniej leczonych. Przeciwciało to zastosowane w monoterapii ma jednak znacznie mniejszą skuteczność u chorych na PBL. Wykazano, że jego skuteczność ulega zwiększeniu po zastosowaniu większej dawki, ale wiąże się to ze wzrostem toksyczności [16]. Obecnie rytuksymab jest stosowany u chorych na PBL w skojarzeniu z analogami puryn. W połączeniu z cyklofosfamidem i fludarabiną lek ten znacznie zwiększa odsetek uzyskiwanych odpowiedzi i wydłuża czas wolny od progresji choroby (*progression-free survival*; PFS) w leczeniu pierwszego rzutu i chorych opornych/nawrotowych oraz przedłuża całkowite przeżycie w grupie w leczeniu pierwszoliniowym [17–19].

Przeprowadzane są kolejne badania mające na celu opracowanie innych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20, które mogą mieć większą skuteczność przy mniejszej toksyczności (Ryc. 1).

Do nowych przeciwciał monoklonalnych typu I należy ofatumumab. Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w rekombinowanej mysiej linii komórkowej. Przeciwciało to zostało zarejestrowane w październiku 2009 roku przez FDA do leczenia PBL. Wiąże się ono specyficznie z określonym epitopem, który obejmuje zarówno małą pętlę, jak i N-końcowy region dużej pętli zewnątrzkomórkowej antygeny CD20 [20–22]. Podobnie jak w przypadku rytuksymabu główny jego mechanizm działania polega na aktywowaniu ADCC i CDC. W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na liniach komórkowych zaobserwowano, że ofatumumab wiąże się z bliższym błonie komórkowej niż rytuksymab epitopem antygeny CD20, indukując aktywację układu dopełniacza na powierzchni komórki, co prowadzi do silniejszej CDC i w efekcie do lizy komórki. Ponadto wykazano, że ofatumumab powoduje lizę komórek, zarówno w przypadku komórek o małej jak i dużej ekspresji CD20 oraz opornych na rytuksymab. W przeciwieństwie do



Ryc. 1 – Mechanizmy działania przeciwciał monoklonalnych anti-CD20

Fig. 1 – Mechanisms of action of anti-CD20 monoclonal antibodies

rytuksymabu, ofatumumab nie indukuje apoptozy komórek linii B [20–23].

Obinutuzumab w badaniach przedklinicznych

Obinutuzumab jest humanizowanym, rekombinowanym, glikozylowanym przeciwciałem monoklonalnym typu II podklasy IgG1 skierowanym przeciwko CD20. Otrzymywany jest poprzez humanizację mysiego przeciwciała macierzystego B-Ly1 i wytwarzany z zastosowaniem technologii inżynierii genetycznej w linii komórkowej pochodzącej z jajnika chomika chińskiego. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu poprzez usunięcie fukozy powoduje zwiększenie jego powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych. Przeciwciała to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu CD20 i wiąże go w innej lokalizacji niż przeciwciała typu I. W porównaniu z przeciwciałami typu I, obinutuzumab został obrócony o 90° wokół osi środkowej Fab i nachylony o 70° w kierunku końca karboksylowego CD20. Przeciwciała typu II mogą wiązać dwie cząsteczki CD20 w tym samym tetramerze i nie powodują indukcji migracji powstałych kompleksów do tratw lipidowych [24–26].

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że obinutuzumab 10–50 razy silniej aktywuje ADCC w porównaniu z rytuksymabem [24, 27]. Obinutuzumab charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej przy jednoczesnym ograniczeniu CDC. W badaniach *in vitro* wykazano, że inkubacja przeciwciała typu II z komórkami CD20 prowadzi do homotypowej adhezji, która związana jest z obwodową reorganizacją aktywności komórkowej i polaryzacją mitochondriów w celu agregacji komórek. Następnie dochodzi do permeabilizacji lizosomów i uwolnienia katepsyny do cytoplazmy, co prowadzi do utraty integralności błony komórkowej niezależnie od kaspaz i śmierci komórki [28, 29]. Golay i wsp. [30] wykazali, że obinutuzumab indukuje większą fagocytosę komórkową zależną od przeciwciała (*antibody-dependent cellular phagocytosis*; ADCP) poprzez rekrutację immunologicznych komórek efektorowych FcγRIII+ w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi i rytuksymabem. W badaniach przeprowadzonych na małpach *Cynomolgus* wykazano, że obinutuzumab wywołuje większą deplecję limfocytów B w węzłach chłonnych i śledzionie tych zwierząt w porównaniu z rytuksymabem. Ponadto, obinutuzumab przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów B we krwi pobranej od zdrowych dawców jak i chorych na PBL [24].

W badaniu na mysim modelu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*; DLBCL) wykorzystującym ludzką linię komórkową DLBCL – SUDHL-4 porównano skuteczność rytuksymabu i obinutuzumabu. Rytuksymab skutecznie hamował wzrost nowotworu przy dawce 10 mg/kg w porównaniu z 1 mg/kg, natomiast wyższa dawka 30 mg/kg nie powodowała zwiększenia skuteczności rytuksymabu i nie obserwowano remisji nowotworu w żadnej dawce. W przeciwieństwie do rytuksymabu, obinutuzumab wykazywał zależny od dawki wzrost skuteczności w zakresie 1–30 mg/kg. Również podczas podania obinutuzumabu wykazano całkowitą remisję guza u wszystkich zwierząt przy najwyższej dawce 30 mg/kg, a wskaźnik przeżycia > 90 dni odnotowano u 9 z 10 myszy [24].

Herting i wsp. [31] badali skuteczność obinutuzumabu i rytuksymabu w połączeniu z fludarabiną lub bendamustyną na mysim modelu chłoniaka z komórek płaszczka (*mantle cell lymphoma*; MCL). Obinutuzumab w połączeniu z fludarabiną lub bendamustyną wykazywał znacznie większe zahamowanie guza niż chemioterapia z rytuksymabem. Badacze obserwowali także, że obinutuzumab w monoterapii jest równie skuteczny w porównaniu z leczeniem rytuksymabem w połączeniu z bendamustyną lub fludarabiną. Właściwości obinutuzumabu również zostały potwierdzone w transgenicznym modelu mysim chłoniaka grudkowego (*follicular lymphoma*; FL), w którym zaobserwowano lepszą aktywność przeciwnowotworową tego leku w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem w porównaniu z leczeniem rytuksymabem [32].

W badaniu na mysim modelu SUDHL-4 DLBCL zbadano również skuteczność leczenia obinutuzumabem w przypadku oporności na rytuksymab. Wszystkie zwierzęta otrzymały tygodniowe leczenie pierwszego rzutu z rytuksymabem w dawce 30 mg/kg. Gdy guz osiągnął określoną wielkość, zwierzęta losowo podzielono na 3 grupy leczenia drugiego rzutu z rytuksymabem (30 mg/kg), obinutuzumabem (30 mg/kg) lub placebo. W przeprowadzonym badaniu wykazano nadal szybki wzrost guza w ramieniu z rytuksymabem i placebo, natomiast został on zatrzymany u zwierząt leczonych obinutuzumabem [24].

Skuteczność obinutuzumabu w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią w PBL

Mechanizm działania obinutuzumabu może wpływać na poprawę bezpieczeństwa i skuteczności terapeutycznej u chorych na PBL. Badania wczesnej fazy 1/2 obrazują aktywność obinutuzumabu w monoterapii u chorych na PBL.

Na spotkaniu ASH w 2009 roku Morschhauser i wsp. [33] zaprezentowali dane z badania fazy 1 oceniające bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę obinutuzumabu w monoterapii u chorych na nawrotową/oporną na leczenie PBL. Do badania zakwalifikowano 13 chorych. Pacjenci wcześniej otrzymali średnio trzy schematy leczenia, w tym fludarabinę (13/13) i terapię zawierającą rytuksymab (8/13). Obinutuzumab był podawany dożylnie we wzrastającej dawce od 400 mg do 2000 mg w dniach 1., 8. i 22., następnie, co 3 tygodnie (łącznie dziewięć wlewów). Całkowity odsetek odpowiedzi (*overall response rate*; ORR) wyniósł 62% (8/13). Obinutuzumab był dobrze tolerowany, nie wykazano toksyczności ograniczającej dawkę oraz nie zredukowano dawki leku. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z wlewem w stopniu 1./2., które głównie występowały podczas pierwszego wlewu leku. Ponadto wykazano obecność toksyczności hematologicznej w stopniu 3./4.: przemijającą neutropenię (9 chorych), gorączkę neutropeniczną (1 chory) i przemijającą trombocytopenię (1 chory). U 10 chorych wystąpiły infekcje (17 epizodów, z których tylko 3 były stopnia 3.).

Sehn i wsp. [34] ocenili w I fazie badań tolerancję i skuteczność obinutuzumabu u chorych z nawrotowym i opornym CD20-dodatnim chłoniakiem niehodgkinowskim lub PBL. Do badanej grupy włączono 22 chorych: 10 chorych

na FL, 5 chorych na PBL, 3, DLBCL, 3 chorych na chłoniaka z małych limfocytów (*small lymphocytic lymphoma*; SLL), 1 chory na MCL, 1 chory na chłoniaka strefy brzeżnej z wysokim stopniem transformacji (*marginal zone lymphoma with high-grade transformation*; transformowany MZL). Obinutuzumab stosowano jako leczenie indukujące we wzrastającej dawce od 200 mg do 2000 mg dożylnie raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź (*partial response*; PR) lub całkowitą odpowiedź (*complete response*; CR), otrzymywali obinutuzumab co 3 miesiące, maksymalnie 8 dawek, jako leczenie podtrzymujące. Pacjenci otrzymywali wcześniej inne leki, w tym 86% było leczonych rytuksymabem. U 5 chorych (23%) uzyskano częściową odpowiedź i u 12 (54%) stabilizację choroby. Najczęstszym objawem niepożądanym była reakcja związana z wlewem leku (73%), w tym stopień 3./4. stwierdzono u 18% chorych.

Badanie GAGE (NCT01414205) jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem II fazy oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo obinutuzumabu podawanego w 2 dawkach u chorych na objawową, nieleczoną PBL. Grupę badaną stanowiło 80 chorych, którym podawano obinutuzumab w dawce 1000 mg lub 2000 mg w dniach 1., 8. i 15. pierwszego cyklu i w dniu 1. we wszystkich pozostałych cyklach, maksymalnie 8 cykli co 21 dni. Wyniki tego badania pokazują większy ORR w grupie chorych stosujących obinutuzumab w dawce 2000 mg w porównaniu z grupą przyjmującą lek w dawce 1000 mg (67% vs 49%; $P = 0,08$, odpowiednio) [35].

W fazie 1./2. badania GAUGUIN oceniano skuteczność monoterapii obinutuzumabem u chorych z nawrotową/oporną PBL. W fazie 1. badania (ustalenie dawki) 13 chorych otrzymywało obinutuzumab we wzrastającej dawce od 400 do 1200 mg (dzień 1. i 8. cyklu 1., dzień 1. w cyklach 2.–8.). W fazie 2. badania 20 chorym podawano obinutuzumab w stałej dawce wynoszącej 1000 mg w dniach 1., 8. i 15. cyklu 1. i w dniu 1. w cyklach 2.–8. Analiza wyników badania wykazała, że odsetek PR po zakończeniu leczenia wynosił 62% w fazie 1. badania i 15% w fazie 2. badania, a odsetek najlepszej ogólnej odpowiedzi (*best overall response*; BOR) wynosił 62% i 30%, odpowiednio. W fazie 2. badania mediana PFS wynosiła 10,7 miesiąca, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 8,9 miesiąca. Reakcje związane z wlewem wystąpiły u prawie wszystkich chorych, ale w ograniczonej intensywności (brak zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem stopnia 3. i 4.). Neutropenia w stopniu 3/4 wystąpiła u 7 chorych w fazie 1. i u 4 chorych w fazie 2. Wyniki badania GAUGUIN wykazały, że obinutuzumab w monoterapii jest aktywny w leczeniu chorych intensywnie przeleczonych z nawrotową/oporną PBL (mediana 3 linie terapii). W celu dalszej optymalizacji zastosowania obinutuzumabu w monoterapii konieczne są badania oceniające wpływ masy guza na farmakokinetykę i farmakodynamikę obinutuzumabu u chorych na PBL [36].

Najnowsze wstępne wyniki badań sugerują, że obinutuzumab może być podawany bezpiecznie w połączeniu z chemioterapią u chorych na PBL.

Badanie GALTON [37] jest to nierandomizowane, nieporównawcze, równoległe badanie fazy Ib, w którym oceniano bezpieczeństwo i wstępną skuteczność obinutuzumabu

w skojarzeniu z bendamustyną (G-B) i obinutuzumabu w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem (G-FC) u chorych z wcześniej nieleczoną PBL. Do badania zakwalifikowano 41 chorych, 20 w ramieniu G-B i 21 w ramieniu G-FC. Obinutuzumab podawano w dawce 100 mg w dniu 1., 900 mg w dniu 2. i 1000 mg w dniu 8. i 15. cyklu 1. i w dniu 1. w cyklach 2.–6. Bendamustynę podawano w dawce 70 mg/m² w dniu 2. i 3. cyklu 1. i w dniu 1. i 2. w cyklach 2.–6. Fludarabinę w dawce 25 mg/m² i cyklofosfamid w dawce 250 mg/m² podawano w dniach 2.–4. cyklu 1. i w dniach 1.–3. w cyklach 2.–6. Chorzy otrzymywali paracetamol i lek przeciwhistaminowy przed każdym wlewem obinutuzumabu. Głównymi punktami końcowymi badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji obinutuzumabu z chemioterapią. ORR wyniósł 62% w ramieniu G-FC (2 CRs, 3 CRi i 8 PR) oraz 90% w ramieniu G-B (4 CR, 5 CRi i 9 PR). Nie zaobserwowano progresji u żadnego chorego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w obu ramionach badania były reakcje związane z wlewem obinutuzumabu (91%), które głównie występowały podczas pierwszego wlewu leku. U 9 chorych, 7 w ramieniu G-FC i 2 w ramieniu G-B, z powodu ciężkich działań niepożądanych (neutropenia stopnia 3./4., małopłytkowość stopnia 3. i pancytopenia stopnia 4.) przerwano leczenie. Wyniki tego badania wykazały, że odsetek występowania działań niepożądanych zaobserwowanych w leczeniu chorych schematem G-FC lub G-B nie był większy niż u chorych leczonych standardową immunochemioterapią FCR.

Badanie CLL11 (BO21004) [38] jest to międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane dwuetapowe trójramienne badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (G-Clb.) w porównaniu z rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem (R-Clb) lub chlorambucylem w monoterapii (Clb), przeprowadzone z udziałem chorych z wcześniej nieleczoną PBL z chorobami współistniejącymi. Badanie zostało przeprowadzone w 26 krajach z udziałem 189 ośrodków. W badaniu wzięło udział 781 chorych, którzy byli randomizowani w stosunku 2:2:1 do następujących grup badania: G-Clb (etap 1, $n = 238$; etap 2, $n = 333$), R-Clb (etap 1, $n = 233$; etap 2, $n = 330$) i Clb (etap 1, $n = 118$). Podczas etapu 1a porównano leczenie schematem G-Clb z leczeniem chlorambucylem w monoterapii, a podczas etapu 2. porównywano leczenie schematem G-Clb z leczeniem R-Clb. W przeprowadzonym badaniu chorzy otrzymywali obinutuzumab dożylnie w dawce początkowej 1000 mg w dniach 1., 8. i 15. pierwszego cyklu leczenia. Aby zredukować częstość występowania reakcji związanych z wlewem, wprowadzono modyfikację pierwszego wlewu i chorzy otrzymywali pierwszą dawkę obinutuzumabu przez 2 dni (dzień 1. – 100 mg, dzień 2. – 900 mg). W każdym kolejnym cyklu leczenia (cykle 2.–6.) pacjenci otrzymywali 1000 mg leku w dniu 1. Dawka obinutuzumabu została wybrana na podstawie wcześniejszych badań farmakokinetycznych. Chlorambucyl był podawany doustnie w dawce 0,5 mg na kilogram masy ciała w dniach 1. i 15. każdego cyklu. Rytuksymab był podawany dożylnie w dawce 375 mg/m² w 1. dniu cyklu 1. i w dawce 500 mg/m² w 1. dniu cyklu w cyklach 1.–6. Profilaktyka dotycząca reakcji związanych z wlewem i zespołem rozpadu guza obejmowała odpowiednie nawodnienie, premedykację

Tabela I – Podsumowanie badań klinicznych oceniających skuteczność obinutuzumabu u chorych na PBL
Table I – Summary of clinical trials examining the efficacy of obinutuzumab in CLL patients

Badanie kliniczne	Typ badania	Populacja chorych	Liczba chorych	Projekt badania (dawkowanie)	Ref.
NCT00517530 (GAUGIN)	Fazy I, otwarte	Oporna/nawrotowa PBL	13	Monoterapia, dawka wzrastająca (400–1200mg) w dniu 1. i 8. cyklu 1. i w dniu 1. w cyklach 2.–8.	[36]
	Fazy II, otwarte	Oporna/nawrotowa PBL	20	Monoterapia, stała dawka 1000 mg w dniach 1., 8. i 15. cyklu 1. oraz w dniu 1. w cyklach 2.–8.	
NCT00576758	Fazy I, otwarte, wieloośrodkowe	Nawrotowy/oporny CD20-dodatni chłoniak niehodgkinowski i PBL	22	Monoterapia, leczenie indukujące we wzrastającej dawce od 200 mg do 2000 mg raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Chorzy z PR lub CR otrzymywali obinutuzumab co 3 miesiące, maksymalnie 8 dawek, jako leczenie podtrzymujące	[34]
NCT01414205 (GAGE)	Fazy II, otwarte, randomizowane, wieloośrodkowe	Objawowa, nieleczona PBL	41	1000 mg w dniach 1., 8. i 15. cyklu 1. oraz w dniu 1. w cyklach 2.–8. co 21 dni	[35]
			39	2000 mg w dniach 1., 8. i 15. cyklu 1. oraz w dniu 1. w cyklach 2.–8. co 21 dni	
NCT01300247 (GALTON)	Fazy I, nierandomizowane, nieporównawcze, równoległe, dwuramienne	Objawowa, nieleczona PBL	20	Obinutuzumab w dawce 100 mg w dniu 1., 900 mg w dniu 2. i 1000 mg w dniach 8. i 15. cyklu 1. oraz w dniu 1. w cyklach 2.–6. Bendamustyna w dawce 70 mg/m ² w dniu 2. i 3. cyklu 1. i w dniu 1. i 2. w cyklach 2.–6.	[37]
			21	Obinutuzumab w dawce 100 mg w dniu 1., 900 mg w dniu 2. i 1000 mg w dniach 8. i 15. cyklu 1. oraz w dniu 1. w cyklach 2.–6. Fludarabina w dawce 25 mg/m ² i cyklofosfamid w dawce 250 mg/m ² w dniach 2.–4. cyklu 1. i w dniach 1.–3. w cyklach 2.–6.	
NCT01010061 (CLL11)	Fazy III, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, dwuetapowe, trójramienne	Nieleczona PBL z chorobami współistniejącymi	333	Obinutuzumab w dawce 100 mg w dniach 1., 8. i 15. cyklu 1. oraz w dniu 1. w cyklach 2.–6. Chlorambucyl w dawce 0,5 mg na kilogram masy ciała na dzień 1. i 15. każdego cyklu	[38]
			330	Rytuksymab w dawce 375 mg/m ² w dniu 1. cyklu 1. i w dawce 500 mg/m ² w dniu 1. w cyklach 1.–6. Chlorambucyl w dawce 0,5 mg na kilogram masy ciała na dzień 1. i 15. każdego cyklu	
			118	Chlorambucyl w dawce 0,5 mg na kilogram masy ciała w dniach 1. i 15. każdego cyklu	

paracetamolem, lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami przed podaniem pierwszej dawki leku [38] (Tab. I).

Charakterystyka chorych

Przed kwalifikacją chorych do badania przeprowadzono dokładną ocenę chorób towarzyszących. Mediana wyniku oceny chorób współistniejących wg skali oceny wpływu chorób współistniejących (*Cumulative Illness Rating Scale*; CIRS) wynosiła 8 punktów, a u 76% pacjentów zakwalifikowanych do badania powyżej 6 punktów. Mediana klirensu kreatyniny wynosiła 62 ml/min, a 66% pacjentów miało klirens kreatyniny <70 ml/min. Chorzy z nieprawidłową czynnością wątroby zostali wyłączeni z udziału w badaniu. Mediana wieku badanej grupy wynosiła 73 lata, a 44% pacjentów miało 75 lat lub więcej. Podczas rozpoznania choroby u 22% pacjentów stwierdzono stopień zaawansowania choroby A według klasyfikacji Bineta, u 42% pacjentów stopień B, a u 36% do stopień C. Chorzy mieli typowe związane z wiekiem choroby

współistniejące, w tym choroby układu krążenia, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, cukrzycę i hiperlipidemię [38].

Skuteczność leczenia

Odpowiedź na terapię była oceniana 3 miesiące po zakończeniu leczenia zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Przewlekłej Białaczki Limfocytowej (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; IWCLL) [1]. Głównym punktem końcowym leczenia był PFS oceniany przez badaczy w ośrodku, w którym przeprowadzono badanie. Natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi był: PFS oceniane przez niezależną komisję, odsetek odpowiedzi (*response rate*; RR), przeżycie wolne od zdarzeń (*event-free survival*; EFS), czas do podania kolejnego leku, odsetek choroby resztkowej po zakończeniu leczenia i działania niepożądane.

W etapie Ia badania mediana PFS w grupie chorych leczonych schematem G-C1b wynosiła 26,7 miesiąca, a w grupie leczonych chlorambucylem w monoterapii wynosiła

11,1 miesiąca (HR = 0,18; 95% CI 0,13–0,24; $p < 0,0001$). ORR był wyższy w ramieniu G-Clb w porównaniu z Clb (77,3% vs 31,4%, odpowiednio). U chorych leczonych schematem G-Clb zaobserwowano również wydłużony czas przeżycia całkowitego (*overall survival*; OS) w porównaniu z chlorambucylem w monoterapii. Natomiast w etapie 2. badania, mediana PFS w ramieniu G-Clb była wyższa w porównaniu z R-Clb (26,7 miesiąca vs 15,2 miesiąca, odpowiednio) HR = 0,39; 95% CI, 0,31–0,49; $p < 0,0001$ z medianą czasu obserwacji wynoszącą 18,7 miesiąca. ORR w grupie chorych leczonych schematem G-Clb wynosił 78%, a w grupie leczonych schematem R-Clb 65%. Podczas leczenia schematem G-Clb obserwowano eradykację choroby resztkowej we krwi u 37,7% i szpiku u 19,5% chorych w porównaniu z kilkoma procentami w grupie R-Clb [38].

Działania niepożądane (bezpieczeństwo leczenia)

Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego była większa w grupie chorych otrzymujących obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z ramieniem R-Chl. Reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 20% chorych podczas pierwszego wlewu obinutuzumabu i u 4% chorych podczas pierwszego wlewu rytuksymabu. U 7% chorych odnotowało reakcje związane z wlewem powodujące zakończenie leczenia obinutuzumabem. Nie obserwowano śmierci chorych spowodowanej reakcjami związanymi z wlewem leku. Zaobserwowano trombocytopenię stopnia ≥ 3 . u 10% chorych w grupie G-Clb i u 3% chorych w ramieniu R-Clb. Częstość występowania neutropenii stopnia ≥ 3 . była większa w ramieniu G-Clb w porównaniu z R-Clb (33% vs 28%, odpowiednio). Odsetek infekcji stopnia 3. do 5. był w zakresie 11–14% i nie było znacznych różnic wśród leczonych grup. Najczęściej zgłaszane infekcje miały etiologię bakteryjną. Zespół rozpadu guza stwierdzono u 15 chorych. Częstość występowania nowo zdiagnozowanych nowotworów była podobna wśród leczonych grup. Odsetek chorych, którzy zmarli z powodu działań niepożądanych, był niższy w grupie G-Clb (4%) niż w grupie otrzymującej R-Clb i chlorambucyl w monoterapii (6% i 9%, odpowiednio) [38].

Podsumowując, w badaniu rejestracyjnym CLL11 stwierdzono, że zastosowanie obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u chorych z wcześniej nieleczoną PBL z chorobami współistniejącymi prowadzi do wydłużenia PFS i OS, poprawy odsetka całkowitej odpowiedzi oraz eradykacji choroby resztkowej we krwi i szpiku u znacznego odsetka chorych. Leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem może stanowić nowy standard leczenia pierwszej linii u takich chorych. Obinutuzumab został zatwierdzony w 2013 roku przez FDA i w 2014 przez Europejską Agencję ds. Leków (*European Medicines Agency*; EMA) do leczenia chorych na PBL. Zarówno w zaleceniach Amerykańskiego panelu ekspertów ustalających standardy w onkologii (*The National Comprehensive Cancer Network*; NCCN), jak i w aktualizowanych obecnie przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (*European Society For Medical Oncology*; ESMO) obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem znalazł się jako standard leczenia u chorych powyżej 70. roku życia lub młodszych ze współistniejącymi chorobami

towarzyszącymi, uzyskując najwyższą, pierwszą kategorię rekomendacji.

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] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446–5556.
- [2] Robak T. New horizons in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol Pol* 2014;45:122–131.
- [3] Ernst JA, Li H, Kim HS, et al. Isolation and characterization of the B-cell marker CD20. *Biochemistry* 2005;44:15150–15158.
- [4] Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol* 1980;125:1678–1685.
- [5] Robak T. Przeciwciała monoklonalne w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. *Acta Haematol Pol* 2012;43:99–106.
- [6] Bubien JK, Zhou LJ, Bell PD, et al. Transfection of the CD20 cell surface molecule into ectopic cell types generates a Ca²⁺ conductance found constitutively in B lymphocytes. *J Cell Biol* 1993;121:1121–1132.
- [7] Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003;22:7359–7368.
- [8] Janas E, Priest R, Wilde JI, White JH, Malhotra R. Rituxan (anti-CD20 antibody) induced translocation of Cd20 into lipid rafts is crucial for calcium influx and apoptosis. *Clin Exp Immunol* 2005;139:439–446.
- [9] Flieger D, Renoth S, Beier I, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf I. Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDEC-C2B8 in CD20-expressing lymphoma cell lines. *Cell Immunol* 2000;204:55–63.
- [10] Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443–446.

- [11] Manches O, Lui G, Chaperot L, et al. In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003;101:949-954.
- [12] van der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, Hack CE, van Oers MH. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Br J Haematol* 2001;115:807-811.
- [13] Uchida J, Hamaguchi Y, Oliver JA, et al. The innate mononuclear phagocyte network depletes B lymphocytes through Fc receptor dependent mechanisms during anti-CD20 antibody immunotherapy. *J Exp Med* 2004;199:1659-1669.
- [14] Alas S, Emmanouilides C, Bonavida B. Inhibition of interleukin 10 by rituximab results in down-regulation of bcl-2 and sensitization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. *Clin Cancer Res* 2001;7:709-723.
- [15] Jazirehi AR, Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* 2005;24:2121-2143.
- [16] O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:2165-2170.
- [17] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765.
- [18] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al., International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
- [19] Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent vs sequential treatment with rituximab in symptomatic untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALG B9712). *Blood* 2003;101:6-14.
- [20] Teeling JL, French RR, Cragg MS, et al. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2004;104:1793-1800.
- [21] Teeling JL, Mackus WJ, Wiegman LJ, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J Immunol* 2006;177:362-371.
- [22] Nabhan C, Kay NE. The emerging role of ofatumumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Clin Med Insights Oncol* 2011;5:45-53.
- [23] Li B, Shi S, Qian W, et al. Development of novel tetravalent anti-CD20 antibodies with potent antitumor activity. *Cancer Res* 2008;68:2400-2408.
- [24] Mossner E, Brünker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* 2010;115:4393-4402.
- [25] Okazaki A, Shoji-Hosaka E, Nakamura K, et al. Fucose depletion from human IgG1 oligosaccharide enhances binding enthalpy and association rate between IgG1 and FcγRIIIa. *J Mol Biol* 2004;336:1239-1249.
- [26] Gagez AL, Cartron G. Obinutuzumab: a new class of anti-CD20 monoclonal antibody. *Curr Opin Oncol* 2014;26(5):484-491.
- [27] De Romeuf C, Dutertre CA, Le Garff-Tavernier M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia cells are efficiently killed by an anti-CD20 monoclonal antibody selected for improved engagement of FcγRIIIa/CD16. *Br J Haematol* 2008;140:635-643.
- [28] Ivanov A, Beers SA, Walshe CA, et al. Monoclonal antibodies directed to CD20 and HLA-DR can elicit homotypic adhesion followed by lysosome mediated cell death in human lymphoma and leukemia cells. *J Clin Invest* 2009;119:2143-2159.
- [29] Alduaij W, Ivanov A, Honeychurch J, et al. Novel type II anti-CD20 monoclonal antibody (GA101) evokes homotypic adhesion and actin-dependent, lysosome-mediated cell death in B-cell malignancies. *Blood* 2011;117:4519-4529.
- [30] Golay J, Da Roit F, Bologna L, et al. Glycoengineered CD20 antibody obinutuzumab activates neutrophils and mediates phagocytosis through CD16B more efficiently than rituximab. *Blood* 2013;122:3482-3491.
- [31] Herting F, Friess T, Bader S, et al. Enhanced anti-tumor activity of the glycoengineered type II CD20 antibody obinutuzumab (GA101) in combination with chemotherapy in xenograft models of human lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2014;55:2151-2160.
- [32] Dalle S, Reslan L, Besseyre de Horts T, et al. Preclinical studies on the mechanism of action and the anti-lymphoma activity of the novel anti-CD20 antibody GA101. *Mol Cancer Ther* 2011;10:178-185.
- [33] Morschhauser F, Cartron G, Lamy T, et al. Phase I study of RO5072759 (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Program and abstract of the 51st American Society of Hematology Annual Meeting; December 5-8; New Orleans, Louisiana: Abstract 884. *Blood* 2009;114.
- [34] Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA, et al. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. *Blood* 2012;119:5118-5125.
- [35] Flynn JM, Byrd JC, Kipps TJ, et al. Obinutuzumab (GA101) 1,000 mg versus 2,000 mg in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of the phase II GAGE (GAO4768 g) trial. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (abstr 7083).
- [36] Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood* 2014;124:2196-2202.
- [37] Brown JR, O'Brien S, Kingsley CD, et al. Safety and efficacy of obinutuzumab (GA101) with fludarabine/cyclophosphamide (G-FC) or bendamustine (G-B) in the initial therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): results from the phase 1b galton trial (GAO4779 g). Program and abstracts of the 55th American Society of Hematology annual Meeting and Exposition; 7-10 December; New Orleans: Abstract 523. *Blood* 2013;122.
- [38] Goede V, Kirsten F, Bushe R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110.