

# חידושים בטיפולים במיאלומה נפוצה המרוץ לנוגדן

אלונה אגרצ'וב, ברוריה יכני

בעשור האחרון פותחו ואושרו תרופות חדשות, אשר שיפרו את ההישרדות והאריכו את תוחלת החיים של מטופלי מיאלומה נפוצה (Kumar et al., 2010). עם זאת ולמרות השיפור בשרידות, עדיין לא נמצא ריפוי למחלה ולצערנו מחלה זו מוגדרת כהפרעה התקפית, חוזרת ונשנית, כאשר כל הישנות דורשת טיפול. לאור זאת, מספרם של חולי מיאלומה נפוצה הפוקדים את מרפאותינו מגיע אף למאות. חלק מהחולים, בעיקר אלה אשר נמצאים בקבוצת הסיכון הגבוהה, מחלתם נשנית מוקדם והם אף נמצאים בסיכון לתמותה (Rajkumar, 2008).

עתיד הטיפול המוצלח במיאלומה נפוצה, טמון בפיתוח תרופות חדשות המכוונות לתאי המיאלומה הנפוצה או לסביבתם במח-העצם, וגם בפיתוח של שילובי טיפולים הגיוניים.

נוגדנים הינם תוצר חלבוני של תאי פלסמה תקינים, המשמשים את מערכת החיסון למלחמה בפולשים זרים - וירוסים וחיידקים. במחלת המיאלומה, שבט של תאי פלסמה שמוצאו מתא פלסמה בודד, מפריש נוגדנים מונוקלונלים "חד-שבטיים", כלומר - כל תאי השבט מפרישים אותו נוגדן בדיוק. את הנוגדן ניתן לגלות בבדיקות דם ושתן אצל הלוקים במיאלומה, בבדיקות המסייעות באבחנה ובמעקב אחר התגובה לטיפול (Khagi & Mark, 2014).

ברם, קיים צד נוסף לנוגדנים מונוקלונלים. בשנים האחרונות ניתן לייצר במעבדה נוגדנים מונוקלונלים המכוונים כנגד

אלונה אגרצ'וב, MA, RN - אחות אחראית אשפוז יום המטולוגי, מכון המטולוגי, המרכז הרפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי. [alona@tlvmc.gov.il](mailto:alona@tlvmc.gov.il)  
ברוריה יכני, MA, RN - מנהלת הסיעוד בחטיבה ההמטו-אונקולוגית, המרכז הרפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי.

מחלות שונות, ולהשתמש בהם כתרופה. נוגדנים אלו המוכרים גם כ"תרופות ביולוגיות", מתבייתים על סמן חלבוני שנמצא על פני מעטפת תאי המחלה, נקשרים אליו וגורמים להשמדתו באופן ישיר, או על-ידי שפעול מערכת החיסון של החולה עצמו. למעשה, ייצור נוגדנים אלו במעבדה, מסתמך על הכלאה של תאי מיאלומה אנושיים עם תאים חיסוניים של עכברים. קיימות דוגמאות רבות לתרופות מסוג נוגדנים חד שבטיים. למשל, בתחום האונקולוגיה trastuzumab (Herceptin) לטיפול בסרטן השד, bevacizumab (Avastin) לטיפול בסרטן המעי הגס, ובתחום מחלות דלקתיות אוטואימוניות adalimumab (Humira) למחלת פרקים ולמחלה דלקתית של המעי. גם בתחום ההמטואונקולוגי, נוגדנים חד שבטיים נמצאים בשימוש רחב והביאו להתקדמות משמעותית ביותר, למשל תרופת rituximab (Mabthera) המשולבת כיום בחלק גדול מהמשלבים הטיפוליים ללימפומה של תאי B שהעלתה באופן ניכר את שיעורי התגובה ובמקרים מסוימים אף את שיעורי הריפוי. כמו כן, אימונותרפיה מכוונת-מטרה המבוססת על נוגדנים מונוקלונלים כנגד אנטיגנים רלבנטיים על גבי הגידול הודגמה לא רק כאפשרית, אלא גם כגישה יעילה לטיפול בממאירויות המטולוגיות, כאשר היא משולבת עם כימותרפיה (Cavo, 2011).

ומה לגבי נוגדן לטיפול במיאלומה - מחלת הנוגדנים. האמנם "הסנדלר הולך יחף"? בשנים האחרונות נעשים מאמצים מחקרניים נרחבים לפתח נוגדן, שיזהה מרכיב על פני תאי המיאלומה ויגרום להשמדתם, ולאחרונה מסתמנת סוף-סוף תוצאות מעודדות!

אחת התרופות המבטיחות הינה Daratumumab - נוגדן מונוקלונלי אנושי IgG1k שנקשר באפיניות גבוהה לאפיטופ מיוחד על גבי CD38 המצוי על גבי מרבית תאי

מהמטופלים הראו תגובות "עמוקות", כלומר העלמות מלאה או כמעט מלאה של מקטע המיאלומה בדם, נתון המצביע אף הוא על יעילות משמעותית. תוצאות אלו עוררו התלהבות בקהילה ההמטולוגית, ומאמצי הפיתוח של התרופה נמשכים בקצב מואץ. מחקרים קליניים עם Daratumumab מתקיימים גם בארץ וגם במוסדנו במרכז הרפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי.

**במוסדנו מתקיים מחקר Daratumumab  
54767414MMY3003**

זהו מחקר פאזה שלישית, אקראי, פתוח, רב מרכזי, בקבוצות מקבילות, עם קבוצת בקרה המטופלת באופן פעיל, על Daratumumab, Lenalidomide (שהינו אנלוג פוטנטי של thalidomide אשר מעכב אנגיוגנזה, מעכב הפרשת ציטוקינים על-ידי הגידול ומשרה אפופטוזיס ו-dexamethasone (DRd) במינון נמוך בהשוואה ל-Lenalidomide ו-dexamethasone במינון נמוך בחולים עם מיאלומה נפוצה עמידה או נשנית. בכל המחקר עתידים להשתתף כ- 560 חולים, גברים ונשים מעל גיל 18. במרכזנו גויסו כ-10 מטופלים שעברו רנדומיזציה, ייתכן שיותר חולים יעברו screening ויימצאו כלא מתאימים להכללה במחקר. משך ההשתתפות הצפוי במחקר הוא כ- 3 שנים.

הרציונל הכללי של המחקר

נכון להיום, טיפול מכוון לתאי מיאלומה נפוצה על-ידי שילוב של תרופות הדגים יעילות מוגברת, לעומת טיפול בתרופה בודדת. בתאוריה, הכוונת הטיפול גם לתאים הממאירים וגם למדור הסטרומה הסובב את תאי הגידול (בו הם תלויים), אמור להוביל ליעילות גבוהה יותר.

**מטרות והשערה**

המטרה העיקרית של המחקר היא להשוות את היעילות של Daratumumab כשניתנת בשילוב עם ל- Lenalidomide ו-dexamethasone ליעילות של Lenalidomide ו-dexamethasone בלבד, מבחינת הישרדות ללא התקדמות (PFS - Progression-free survival) בחולים עם מיאלומה נפוצה עמידה או נשנית.

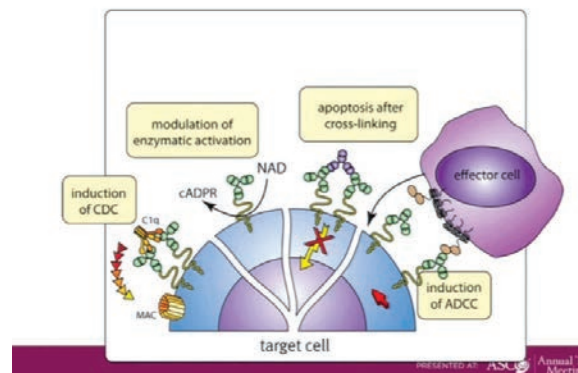
**המטרות המשניות:**

- להשוות בין שתי קבוצות הטיפול מבחינת הזמן להתקדמות המחלה (TTP - time to progression), שיעור תגובה כולל (ORR- overall response rate), ושיעור הישרדות כולל (OS - overall survival).
- להשוות בין שתי קבוצות הטיפול מבחינת שיעור החולים עם תגובה חלקית טובה מאד (VGPR - very good partial response) או יותר.

המיאלומה, בצפיפות גבוהה. זוהי אימונתרפיה מכוונת-מטרה, שתוקפת תאי גידול שמבטאים בעודף CD38 (שהוא גליקופרוטאין טרנס-ממברנלי) במגוון ממאירויות המטולוגיות, כולל מיאלומה נפוצה (Overdijk et al., 2012). ל-Daratumumab יש מספר מנגנוני פעולה (איור 1), כולל ADCC antibody dependent cell mediated cytotoxicity, complement dependent cytotoxicity CDC, ADCP antibody dependent cellular phagocytosis ו-antibody dependent cellular phagocytosis ADCC (Overdijk, 2012). חשוב לציין שלא נראה ש-ADCC ו-CDC ששופעלו על-ידי Daratumumab מושפעים מנוכחות של תאי סטרומה של מח העצם, דבר המצביע על כך ש-Daratumumab מסוגל להשרות הריגה של תאי מיאלומה ממאירים בצורה יעילה, גם בתוך סביבת מח העצם המשמרת את הגידול (Khagi & Mark 2014).

איור 1:

**Daratumumab**  
A human CD38 mAb with broad-spectrum killing activity



2014 ASCO Annual Meeting. Presenter: Torben P.

תוצאות ראשונות של מחקר קליני, שבדק את התרופה בחולי מיאלומה עם מחלה מתקדמת, בקרב חולים שמחלתם הפסיקה להגיב לתרופות הקיימות האחרות, התפרסמו לפני כשנתיים. התוצאות הפתיעו לטובה, שכן לכ- 35% מהחולים היתה תגובה טובה לתכשיר גם כאשר ניתן לבדו, ללא שילוב עם תרופות נוספות. בחולים שהגיבו, נצפתה ירידה בכמות תאי הפלסמה במח העצם לטווח התקין. תוצאה שכזו, בחולים עם מחלה עמידה ומתקדמת, מצביעה על יעילות גבוהה.

באפריל 2014 הוצגו בכינוס האונקולוגי השנתי של ה-ASCO (Torben et al., 2014), תוצאות של מחקר נוסף בו ניתנה Daratumumab יחד עם Lenalidomid (Revlimid) ו-dexamethasone, לחולים עם מיאלומה שנשנתה לאחר טיפול. כ- 75% מהחולים הראו תגובה לטיפול המשולב, בתוכם גם חולים עם מחלה עמידה ל-Lenalidomid. כ- 25%

## מקורות

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2015 Annual Meeting. Abstract LBA8512. Presented May 30, 2015.

Cavo, M., Rajkumar, S. V., Palumbo, A., et al. (2011). International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*, 117(23):6063-6073. doi: 10.1182/blood-2011-02-297325. Epub 2011 Mar 29.

Jakubowiak, A. J., Benson, D. M., Bensinger, W., et al. (2012). Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 30(16):1960-1965.

Khagi, Y., & Mark, T. (2014). Potential role of daratumumab in the treatment of multiple myeloma. *Onco Targets and Therapy*, 7, 1095-1100.

Kumar, S. K., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Buadi, F. K. & Gertz, M. A., et al. (2010). Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 111: 2516-2520.

Overdijk M. B., Verploegen, S., Bogels, M., et al. (2012). Phagocytosis is a mechanism of action for daratumumab. *American Society of Hematology (ASH)*, Abstract 51257.

Rajkumar, S.V. (2008). Treatment of myeloma: Cure versus control. *Mayo Clinic Proceedings*, 83: 1142-1145.

Torben, P. Charlotte, L., Monique, C. M. et al. (2014). Safety and Efficacy of Daratumumab with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed, or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 2014 ASCO Annual Meeting. *Journal of Clinical Oncology*, 32:5s, 2014 (suppl; Abstract 8533).

• להשוות בין שתי הקבוצות מבחינת משך התגובה והזמן להשגתה.

• להשוות בין שתי הקבוצות מבחינת הזמן עד להתחלת טיפול אחר נגד מיאלומה.

• להעריך את הבטיחות והסבילות ל- Daratumumab כאשר ניתנת בשילוב עם Lenalidomide ו-dexamethasone.

• לקבוע את יכולת Daratumumab להקטין מחלה שאריתית מינימלית - Minimal Residual Disease (MRD) בחולים שמשגים תגובה מלאה (CR-complete response).

## מינוני התרופות

הטיפול מורכב ממחזורים של כ-28 ימים. לחולים שיקבלו הקצאה לטיפול ל-Daratumumab Lenalidomide ו-dexamethasone יינתן בעירוי IV במינון 16 מ"ג/ק"ג פעם בשבוע למשך 8 שבועות, אחר-כך פעם בשבועיים למשך 16 שבועות, לאחר מכן כל 4 שבועות. כל מינון לחולה ייקבע על פי משקל החולה, מעוגל לק"ג הקרוב. לגבי כל עירויי Daratumumab - החולים יקבלו פרה-מדיקציה לפני העירוי ואחריו למניעה של תגובות לעירוי. בשתי קבוצות המחקר, Lenalidomide יינתן במינון של 25 מ"ג PO בימים 1 עד 21 של כל מחזור בן 28 ימים, ו-dexamethasone יינתן במינון שבועי כולל של 40 מ"ג ו-20 מ"ג לחולים מעל גיל 75 או לחולים עם BMI < 18.5).

## תופעות לוואי

תופעות הלוואי הנפוצות ביותר של daratumumab קשורות לעירוי התרופה (42.5%), מתרחשות תוך שלוש עד ארבע שעות מתחילת עירוי התרופה: צמרמורת, חום, ירידת לחץ דם, סומק ופריחה. תופעות לוואי אלו, בדרך כלל יותר צפויות להתרחש בעירוי הראשון ולא השני או לאחר מכן. תופעות לוואי נוספות שדווחו כוללות ( $\geq 20\%$ ): עייפות (39.6%), אנמיה (33.0%), בחילה (29.2%), רמות נמוכות של טסיות (תרומבוציטופניה) (25.5%), רמות נמוכות של תאי דם לבנים (נויטרופניה) (22.6%) ושיעול (20.8%).

## לסיכום

נוגדנים נוספים לגליקופרוטאין CD38 נמצאים כעת בשלבי פיתוח. נוגדן מבטיח נוסף, Elotuzumab, כנגד חלבון CS-1 על פני תאי המיאלומה, נמצא אף הוא בשלבי פאזה שלישית לפיתוח (Jakubowiak et al., 2012). אנו מקווים כי תרופות חדשות אלו יהיו נדבך נוסף בשיפור הטיפול במיאלומה ובהפיכתה למחלה כרונית, ואולי אף צעד נוסף לקראת ריפוי המחלה.